

PCT/JP2004/001272

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06.2.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月    3 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 0 4 9 5 9  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 4 0 4 9 5 9 ]

出    願    人            大 正 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

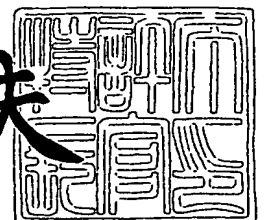
RECEIVED	
25 MAR 2004	
WIPO	PCT

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年    3 月 1 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 031620  
【提出日】 平成15年12月 3日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D  
A61K

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内  
【氏名】 佐藤 正和

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内  
【氏名】 柿沼 浩行

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内  
【氏名】 天田 英明

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内  
【氏名】 浅沼 肇

【特許出願人】  
【識別番号】 000002819  
【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100089705  
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2 0 6 区  
ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】  
【氏名又は名称】 社本 一夫  
【電話番号】 03-3270-6641  
【ファクシミリ番号】 03-3246-0233

【選任した代理人】  
【識別番号】 100076691  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 増井 忠弼

【選任した代理人】  
【識別番号】 100075270  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】  
【識別番号】 100080137  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】  
【識別番号】 100096013  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 富田 博行

【選任した代理人】  
【識別番号】 100106080  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 山口 晶子

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003- 97838

【出願日】 平成15年 4月 1日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 . 1

【物件名】 明細書 1

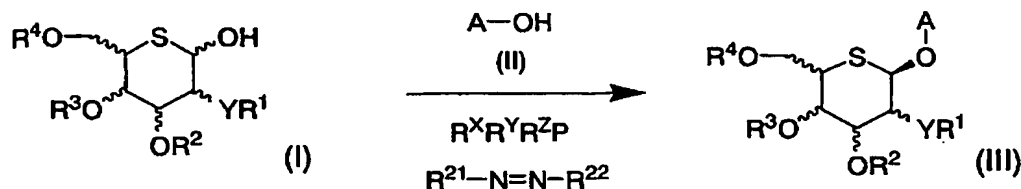
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記スキームにより、式 (I) の 5-チオ-D-アルドヘキソピラノース化合物 と式 (II) の A-OH とを、 $PR^X R^Y R^Z$  で示されるホスフィン類及び  $R^{21}-N=N-R^{22}$  で示されるアゾ試薬の存在下で反応させることによって式 (III) のヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド化合物 を製造する方法:

## 【化 1】



上記式 (I) 及び (III) 中、

波線は、D 体、L 体及び混合物のいずれの立体異性体を含むことを意味し、

Y は -O- 又は -NH- であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、

水素原子、 $C_{2-10}$  アシル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{7-10}$  アラルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{7-10}$  アラルキル基、アリル基、トリ ( $C_{1-6}$  アルキル) シリル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基若しくは  $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基であるか、

又は Y が -O- である場合、 $R^1$  と  $R^2$ 、 $R^2$  と  $R^3$  もしくは  $R^3$  と  $R^4$  が相まって、-C ( $R^A$ ) ( $R^B$ ) - ( $R^A$  及び  $R^B$  は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基又はフェニル基である) を形成することができる、

上記式 (II) 中、

A は任意の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基であり、

$PR^X R^Y R^Z$  中、

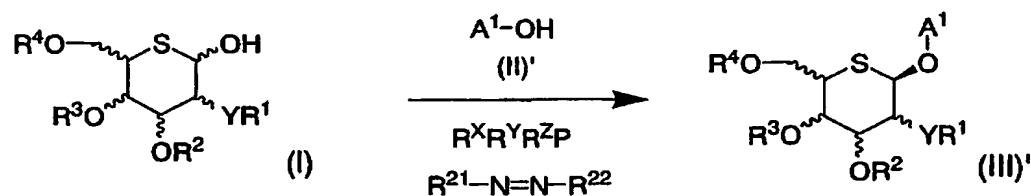
$R^X \sim R^Z$  は同一又は異なって、 $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよいフェニル基、ピリジル基又は  $C_{1-6}$  アルキル基を示す、

$R^{21}-N=N-R^{22}$  中、

$R^{21}$ 、 $R^{22}$  は同一又は異なって、 $C_{2-5}$  アルコキシカルボニル基、N,N-ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル基又はピペリジノカルボニル基を示す。

## 【請求項 2】

## 【化 2】



式 (II) が上記式 (II)' で表され、式 (III) が上記式 (III)' (Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  の定義は請求項 1 の通りである) で表される請求項 1 に記載の方法であって、

上記式 (II)' 及び (III)' 中、

A<sup>1</sup> は同一又は異なった 1~4 個の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基であり、その置換基は、ハロゲン原子；水酸基；-<sup>+</sup>NH<sub>3</sub>；-<sup>+</sup>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>；-BH<sub>3</sub><sup>-</sup>；-O<sup>-</sup>；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1~4 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q

【式中、m は、0~4 の整数であり、Q は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1~4 個のハロゲン原子で置換されてもよい  $C_{1-6}$

アルコキシ基; C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基; C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基; C<sub>2-10</sub>アシル基; C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基; C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基; -NHC(=O)H; C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基; C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基; N,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基; カルバモイル基; N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基; 若しくはN,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基である];

1~4個の置換基で置換されてもよい、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基; C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基; アリール基; C<sub>7-10</sub>アラルキル基; アリールオキシ基; C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基; C<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基; ヘテロアリール基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基(ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される); 及び

-X-A<sup>2</sup>からなる群から選択される

[式中、Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0-3の整数である)、-COCH=CH-, -S-又は-NH-を示し、

A<sup>2</sup>は、同一又は異なった1~4個の置換基により置換されてもよい、アリール基、ヘテロアリール基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基であり、

その置換基は、ハロゲン原子; 水酸基; ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1~4個の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基;

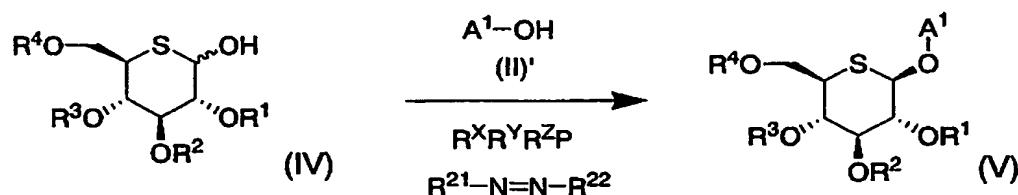
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>-Q'

[式中、m'は、0~4の整数であり、Q'は、ホルミル基; アミノ基; ニトロ基; シアノ基; カルボキシ基; スルホン酸基; 1~4個のハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基; C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基; C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基; C<sub>2-10</sub>アシル基; C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基; C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基; -NHC(=O)H; C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基; C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基; N,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基; カルバモイル基; N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基; 若しくはN,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基である]; 及び

1~4個の置換基で置換されてもよい、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基; C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基; アリール基; C<sub>7-10</sub>アラルキル基; アリールオキシ基; C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基; C<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基; ヘテロアリール基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基(ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される)である]。

【請求項3】

【化3】

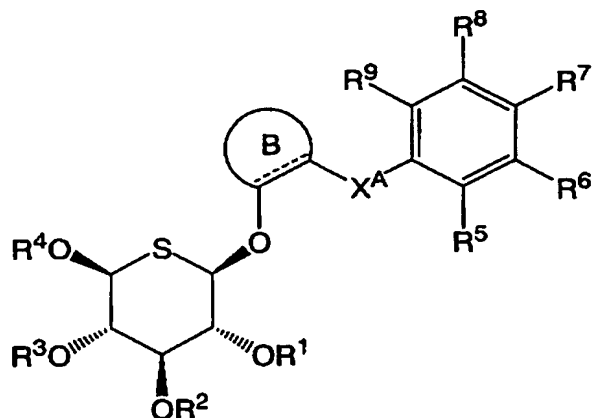


式(I)が上記式(IV) (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の定義は請求項1の通りである)で表され、式(III)'が上記式(V) (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の定義は請求項1の通りであり、A<sup>1</sup>の定義は請求項2の通りである)で表される請求項2に記載の方法。

【請求項4】

式(V)が下式:

## 【化 4】



で表される化合物である請求項 3 記載の方法。

〔式中、

B は、環構成原子として炭素以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ～ 4 個の原子を含むヘテロアリール基であって、この基は任意の置換基で置換されてもよい

、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、  
 水素原子、 $C_{2-10}$  アシル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{7-10}$  アラルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{7-10}$  アラルキル基、アリル基、トリ ( $C_{1-6}$  アルキル) シリル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基若しくは  $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基であるか、  
 又は  $R^1$  と  $R^2$ 、 $R^2$  と  $R^3$  もしくは  $R^3$  と  $R^4$  が相まって、 $-C(R^A)(R^B)-$  ( $R^A$  及び  $R^B$  は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基又はフェニル基である) を形成することができる、

$X^A$  は  $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$  ( $n$  は 0 ～ 3 の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$  又は  $-NH-$  を示し、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は同一又は異なって、  
 水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；  
 $-(CH_2)_{m'}-Q'$

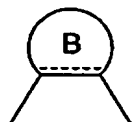
〔式中、 $m'$  は、0 ～ 4 の整数であり、 $Q'$  は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1 ～ 4 個のハロゲン原子で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基； $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ基； $C_{2-10}$  アシルオキシ基； $C_{2-10}$  アシル基； $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$  アルキルチオ基； $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$  アシルアミノ基； $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$  アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル基；若しくは  $N,N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル基である〕；又は

1 ～ 4 個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基； $C_{3-7}$  シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$  アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$  アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$  アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル基 (ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される) である]

【請求項 5】

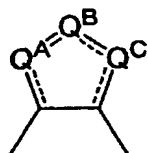
式

【化5】



で表される部分が、

【化6】



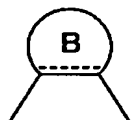
[式中、 $Q^A$ がNであって、 $Q^B$ が $-N-Z^1$ であるとき、若しくは $Q^A$ が $-N-Z^2$ であって、 $Q^B$ がNであるとき、 $Q^C$ は $-C-Z^3$ であり、又は $Q^B$ がNであって、 $Q^C$ が $-N-Z^4$ であるとき、若しくは $Q^B$ が $-N-Z^5$ であって、 $Q^C$ がNであるとき、 $Q^A$ は $-C-Z^6$ である]

( $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{7-10}$ アラルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、 $C_{2-10}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $Z^3$ 及び $Z^6$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である)

【請求項6】

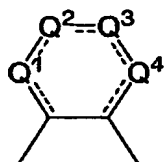
式

【化7】



で表される部分が、

【化8】



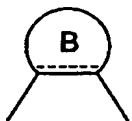
[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、いずれか1つがN、 $N^+-BH_3^-$ 又は $N^+-O^-$ であり、その他が独立して、 $-C-Z^7$  ( $Z^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である)]

で表されるピリジル基である、請求項4に記載の方法。

【請求項7】

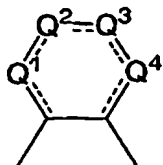
式

【化9】



で表される部分が、

## 【化10】



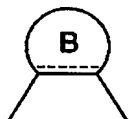
[式中、 $Q^1$ 及び $Q^3$ がNであるとき、 $Q^2$ 及び $Q^4$ は、独立して、 $-C-Z^8$ であるか、又は $Q^2$ 及び $Q^4$ がNであるとき、 $Q^1$ 及び $Q^3$ が独立して、 $-C-Z^9$ である ( $Z^8$ 及び $Z^9$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) ]

で表されるピリミジル基である、請求項4に記載の方法。

## 【請求項8】

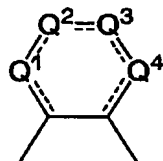
式

## 【化11】



で表される部分が、

## 【化12】



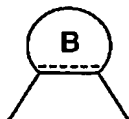
[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^2$ 、 $Q^2$ 及び $Q^3$ 、又は $Q^3$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{10}$  ( $Z^{10}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]

で表されるピリダジニル基である、請求項4に記載の方法。

## 【請求項9】

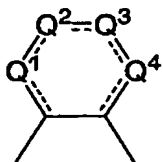
式

## 【化13】



で表される部分が、

## 【化14】



[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{11}$  ( $Z^{11}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]

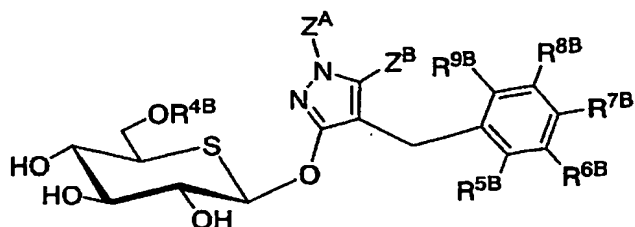
で表されるピラジニル基である、請求項4に記載の方法。



## 【請求項 10】

式 (V) が下式:

## 【化 15】



で表される化合物である請求項 3 記載の方法。

(式中、Z<sup>A</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ベンジル基、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、Z<sup>B</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>5B</sup>~R<sup>9B</sup>は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基であり、R<sup>4B</sup>は水素原子、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である。)

## 【請求項 11】

Aが1~4個の電子求引基で置換されたヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の方法。

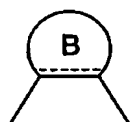
## 【請求項 12】

A<sup>1</sup>が1~4個の電子求引基で置換されたヘテロアリール基である、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

## 【請求項 13】

式

## 【化 16】



で表される部分が、

1~4個の電子求引基で置換されたヘテロアリール基である、請求項 4 に記載の方法。

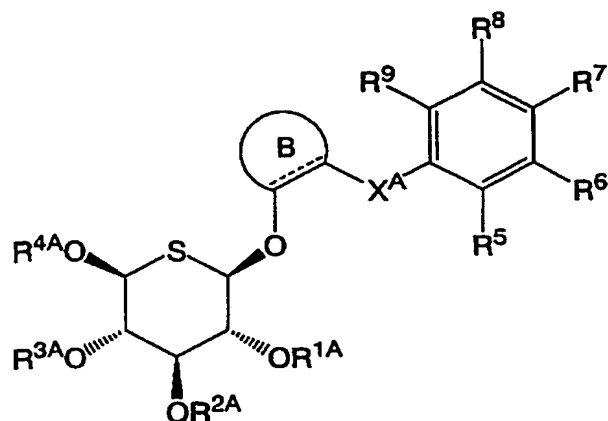
## 【請求項 14】

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>4</sup>及びZ<sup>5</sup>が電子求引基である、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 15】

下記式で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

## 【化17】



【式中、

Bは、環構成原子として炭素以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の原子を含むヘテロアリール基であって、この基は任意の置換基で置換されてもよい、

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 及び $R^{4A}$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-10}$ アシル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、

$X^A$ は $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$  ( $n$ は0～3の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

$-(CH_2)_{m'}-Q'$

【式中、 $m'$ は、0～4の整数であり、 $Q'$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくは $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である】；又は

1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4～6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である】

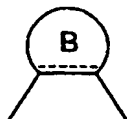
## 【請求項16】

$X^A$ が $-CH_2-$ である、請求項15に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

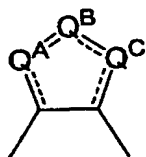
## 【請求項17】

式

## 【化18】



で表される部分が、  
【化 19】



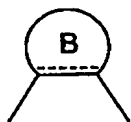
[式中、 $Q^A$ がNであって、 $Q^B$ が $-N-Z^1$ であるとき、若しくは $Q^A$ が $-N-Z^2$ であって、 $Q^B$ がNであるとき、 $Q^C$ は $-C-Z^3$ であり、又は $Q^B$ がNであって、 $Q^C$ が $-N-Z^4$ であるとき、若しくは $Q^B$ が $-N-Z^5$ であって、 $Q^C$ がNであるとき、 $Q^A$ は $-C-Z^6$ である]

( $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{7-10}$ アラルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、 $C_{2-10}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $Z^3$ 及び $Z^6$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である)

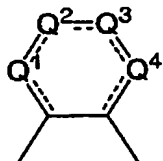
【請求項 18】

式

【化 20】



で表される部分が、  
【化 21】



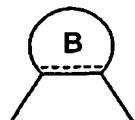
[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、いずれか1つがNであり、その他が独立して、 $-C-Z^7$  ( $Z^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]

で表されるピリジル基である、請求項 16 に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 19】

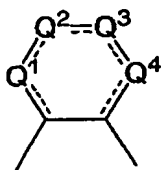
式

【化 22】



で表される部分が、

## 【化 2 3】



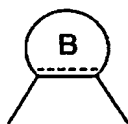
【式中、 $Q^1$  及び  $Q^3$  が N であるとき、 $Q^2$  及び  $Q^4$  は、独立して、 $-C-Z^8$  であるか、又は  $Q^2$  及び  $Q^4$  が N であるとき、 $Q^1$  及び  $Q^3$  が独立して、 $-C-Z^9$  である ( $Z^8$  及び  $Z^9$  は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$  アシルアミノ基又は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基である)】

で表されるピリミジル基である、請求項 16 に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

## 【請求項 20】

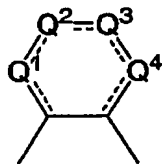
式

## 【化 2 4】



で表される部分が、

## 【化 2 5】



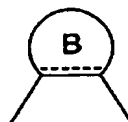
【式中、 $Q^1 \sim Q^4$  において、 $Q^1$  及び  $Q^2$ 、 $Q^2$  及び  $Q^3$ 、又は  $Q^3$  及び  $Q^4$  が N であり、その他が  $-C-Z^{10}$  ( $Z^{10}$  は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$  アシルアミノ基又は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基である) である】

で表されるピリダジニル基である、請求項 16 に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

## 【請求項 21】

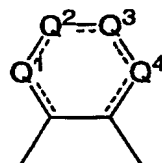
式

## 【化 2 6】



で表される部分が、

## 【化 2 7】



【式中、 $Q^1 \sim Q^4$  において、 $Q^1$  及び  $Q^4$  が N であり、その他が  $-C-Z^{11}$  ( $Z^{11}$  は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$  アシル

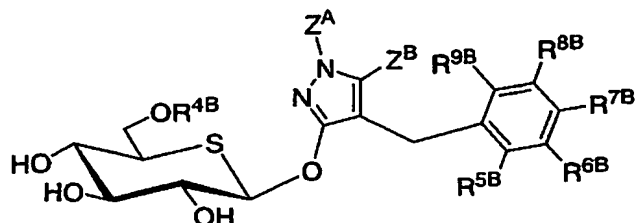
アミノ基又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である)である]

で表されるピラジニル基である、請求項16に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項22】

下記式で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物 又はその製薬学的に許容される塩。

【化28】



(式中、Z<sup>A</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ベンジル基、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、Z<sup>B</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>5B</sup>~R<sup>9B</sup>は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基であり、R<sup>4B</sup>は水素原子、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である。)

【請求項23】

請求項15~22のいずれか1項に記載の5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【請求項24】

ナトリウム依存性グルコース共輸送体2の活性阻害剤である請求項23記載の医薬。

【請求項25】

糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である請求項24記載の医薬。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】ヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド及びその製造法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース供輸送体 2 (SGLT2) の活性を阻害するヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド及びその製造法に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

慢性的な高血糖が、インスリン分泌を低下させると共にインスリン感受性を低下させ、これらがさらに血糖の上昇を引き起こし糖尿病を悪化させると考えられている。これまでに、糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢及び重篤な肝機能障害等の副作用が報告されている。従って、これまでとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が望まれている。

## 【0003】

天然から単離されたグルコース誘導体であるフロリジンは、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの排泄を促進して血糖降下作用があることが示された（非特許文献 1、2）。その後、このグルコースの再吸収が、腎臓近位尿細管の S1 サイトに存在するナトリウム依存性グルコース供輸送体 2 (SGLT2) によることが明らかとなった（非特許文献 3）。

## 【0004】

この様な背景から、SGLT2 阻害作用に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われ、数多くのフロリジン誘導体が報告されている（特許文献 1～10）。また、フロリジン誘導体は経口投与すると、小腸に存在するグリコシダーゼでグリコシド結合が加水分解され、未変化体での吸収効率が悪く、血糖効果作用が弱い。そこで、フロリジン誘導体をプロドラッグにして投与し吸収効率を上げる、又はグリコシド結合を炭素に変換した化合物を合成し分解を防ぐなどの工夫がなされてきた（特許文献 11～13）。

## 【0005】

しかし、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した 5-チオグルコースとヘテロアリールとの β-グルコシド結合形成に関する報告例は一切ない。したがって、ヘテロアリール 5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体の SGLT 阻害作用に関する報告もない。

## 【0006】

グリコシダーゼ阻害剤の創出を目的として、非還元性末端基に 5-チオフコピラノースや 5-チオグルコピラノースを有する 2 糖類の合成が行われており、この時のグリコシド結合形成に、トリクロロアセトイミデート法が有効であることが報告されている（非特許文献 4）。一般に、糖供与体の 2 位にアシル基があれば、隣接基関与が有効に働き 1,2-トランスグリコシド結合形成に優位であることが広く知られている。ところが興味深いことに、5-チオアルドピラノースの場合に同じ方法を用いても 1,2-シスグリコシドが優勢に得られ、1,2-トランスグリコシドが選択的に得られないことが知られている（非特許文献 5、6、7）。これまでに知られている糖類に対する選択的な 1,2-トランスグリコシド合成に関する報告は、糖転移酵素と UDP-5'-チオガラクトースを用いた 5'-チオ-N-ラクトサミンの合成（非特許文献 8）とベンゾイル保護した 5-チオグルコピラノシル トリクロロアセトイミデートを用いる方法（非特許文献 9）だけである。

## 【0007】

また、フェノールを糖受容体とした 5-チオグリコシド結合形成反応については、4-ニトロフェノールと 5-チオ-α-アラビノピラノースとの光延反応による例がある（非特

許文献10)。あるいは、チオフェノール（非特許文献11）又はフェニルセレノール（非特許文献5）と5-チオ-D-グルコピラノースとのルイス酸を用いた縮合反応が報告されている。しかし、これらの反応においても生成物は1,2-シス及び1,2-トランスグリコシドの混合物である。

ヘテロアリアル 1,2-トランス-5-チオグリコシド結合（ $\beta$ -5-チオグリコシド）を選択的に化学合成する方法は全く知られていない。

#### 【0008】

【非特許文献1】J. Clin. Invest., 第80巻, 1037項, 1987年

【非特許文献2】J. Clin. Invest., 第87巻, 1510項, 1987年

【非特許文献3】J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年

【非特許文献4】Tetrahedron Lett., 第25巻, 212項, 1993年、同第33巻, 7675項, 1992年

【非特許文献5】Tetrahedron Assymm., 第5巻, 2367項, 1994年

【非特許文献6】J. Org. Chem., 第62巻, 992項, 1997年

【非特許文献7】Trends in Glycoscience and Glycobiology, 第13巻, 31項, 2001年

【非特許文献8】J. Am. Chem. Soc., 第114巻, 5891項, 1992年

【非特許文献9】Chem. Lett., 626項, 2002年

【非特許文献10】Carbohydr. Res., 第311巻, 191項, 1998年

【非特許文献11】Tetrahedron, 第49巻, 8977項, 1993年

【特許文献1】ヨーロッパ特許公開EP0850948号

【特許文献2】国際特許公開W00168660号

【特許文献3】国際特許公開W00116147号

【特許文献4】国際特許公開W00174834号

【特許文献5】国際特許公開W00174835号

【特許文献6】国際特許公開W00253573号

【特許文献7】国際特許公開W00268439号

【特許文献8】国際特許公開W00268440号

【特許文献9】国際特許公開W00236602号

【特許文献10】国際特許公開W00288157号

【特許文献11】米国特許US20010041674号

【特許文献12】国際特許公開W00127128号

【特許文献13】国際特許公開W00283066号

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明は、選択的なヘテロアリアル 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド化合物の製造法及びヘテロアリアル 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド化合物を提供することを目的としている。とりわけ、ヘテロアリアル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドは、腎臓でのグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体（SGLT2）の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示すことが期待される。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

本発明者らは、公知の様々なグリコシル化反応条件を適用して上記目的を達成できなかったが、意外にも、5-チオ-L-アラビノースにおける $\beta$ -選択的グリコシル化がおこらない光延反応（非特許文献10）の条件をチオアルドヘキソピラノースに適用した場合に $\beta$ -選択的グリコシル化がおこり、5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド化合物を選択的に合成できることを発見し、本発明を完成した。

#### 【0011】

本発明は、5-チオ-D-アルドヘキソピラノース化合物 とヘテロアリーールアルコール化合物 をホスフィン類とアゾ試薬の存在下反応することによってSGLT2 阻害剤として有用なヘテロアリーール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド化合物 を製造する方法（以下、「本発明方法」という）を提供する。

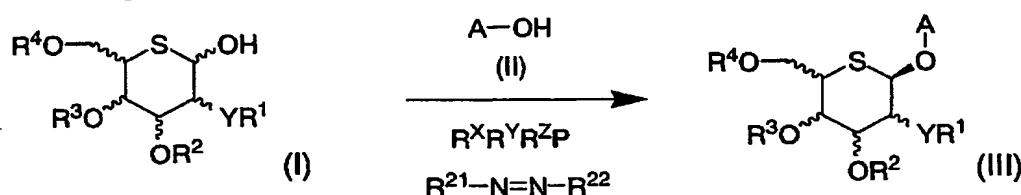
## 【0012】

また、本発明は、SGLT2 阻害剤として有用なヘテロアリーール 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物（以下、「本発明化合物」という）を提供する。

すなわち、本発明は、下記スキームにより、式（I）の5-チオ-D-アルドヘキソピラノース化合物 と式（II）のA-OHとを、 $PR^X R^Y R^Z P$ で示されるホスフィン類及び $R^{21}-N=N-R^{22}$ で示されるアゾ試薬の存在下で反応させることによって式（III）のヘテロアリーール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド化合物 を製造する方法を提供する：

## 【0013】

## 【化1】



## 【0014】

上記式（I）及び（III）中、

波線は、D体、L体及び混合物のいずれの立体異性体を含むことを意味し、

Yは-O-又は-NH-であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、

水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{7-10}$ アラルキル基、アリル基、トリ（ $C_{1-6}$ アルキル）シリル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であるか、

又はYが-O-である場合、 $R^1$ と $R^2$ 、 $R^2$ と $R^3$ もしくは $R^3$ と $R^4$ が相まって、 $-C(R^A)(R^B)-$ （ $R^A$ 及び $R^B$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又はフェニル基である）を形成することができる、

上記式（II）中、

Aは任意の置換基で置換されてもよいヘテロアリーール基であり、

$PR^X R^Y R^Z P$ 中、

$R^X \sim R^Z$ は同一又は異なって、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基、ピリジル基又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す、

$R^{21}-N=N-R^{22}$ 中、

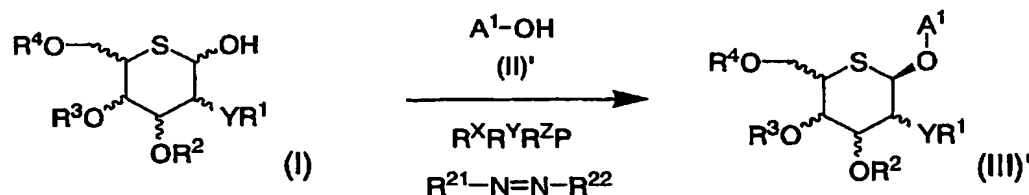
$R^{21}$ 、 $R^{22}$ は同一又は異なって、 $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、N,N-ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基又はピペリジノカルボニル基を示す。

## 【0015】

本発明の他の態様によると、

## 【0016】

## 【化2】



## 【0017】



式 (I I) が上記式 (I I)' で表され、式 (I I I) が上記式 (I I I)' (Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> の定義は上記の通りである) で表される上記方法を提供する。

上記式 (I I)' 及び (I I I)' 中、

A<sup>1</sup> は同一又は異なった 1～4 個の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基であり、その置換基は、ハロゲン原子；水酸基； $-^+NH_3$ ； $-^+N(CH_3)_3$ ； $-BH_3^-$ ； $-O^-$ ；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基；

$-(CH_2)_m-Q$

[式中、m は、0～4 の整数であり、Q は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4 個のハロゲン原子で置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基；C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルコキシ基；C<sub>2-10</sub> アシルオキシ基；C<sub>2-10</sub> アシル基；C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニル基；C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基；C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル基；C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ；C<sub>2-10</sub> アシルアミノ基；C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ基；C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基；N,N-ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ基；カルバモイル基；N- (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノカルボニル基；若しくは N,N-ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノカルボニル基である]；

1～4 個の置換基で置換されてもよい、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基；C<sub>3-7</sub> シクロアルキルオキシ基；アリール基；C<sub>7-10</sub> アラルキル基；アリールオキシ基；C<sub>7-10</sub> アラルキルオキシ基；C<sub>7-10</sub> アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは 4～6 員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルキル基及び C<sub>1-6</sub> アルコキシ基からなる群から選択される）；及び

$-X-A^2$  からなる群から選択される

[式中、X は  $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$  (n は 0～3 の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$  又は  $-NH-$  を示し、

A<sup>2</sup> は、同一又は異なった 1～4 個の置換基により置換されてもよい、アリール基、ヘテロアリール基若しくは 4～6 員ヘテロシクロアルキル基であり、

その置換基は、ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基；

$-(CH_2)_{m'}-Q'$

[式中、m' は、0～4 の整数であり、Q' は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4 個のハロゲン原子で置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基；C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルコキシ基；C<sub>2-10</sub> アシルオキシ基；C<sub>2-10</sub> アシル基；C<sub>2-6</sub> アルコキシカルボニル基；C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基；C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル基；C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ；C<sub>2-10</sub> アシルアミノ基；C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ基；C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基；N,N-ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ基；カルバモイル基；N- (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノカルボニル基；若しくは N,N-ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノカルボニル基である]；及び

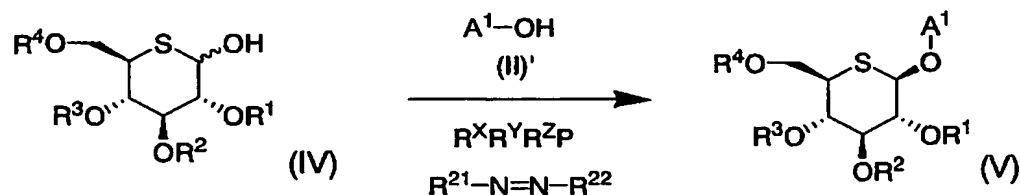
1～4 個の置換基で置換されてもよい、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基；C<sub>3-7</sub> シクロアルキルオキシ基；アリール基；C<sub>7-10</sub> アラルキル基；アリールオキシ基；C<sub>7-10</sub> アラルキルオキシ基；C<sub>7-10</sub> アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは 4～6 員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルキル基及び C<sub>1-6</sub> アルコキシ基からなる群から選択される）である]。

【0018】

本発明の他の態様によると、

【0019】

## 【化3】



## 【0020】

式(I)が上記式(IV) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の定義は上記の通りである)で表され、式(III)'が上記式(V) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の定義は上記の通りであり、 $A^1$ の定義は上記の通りである)で表される上記方法を提供する。

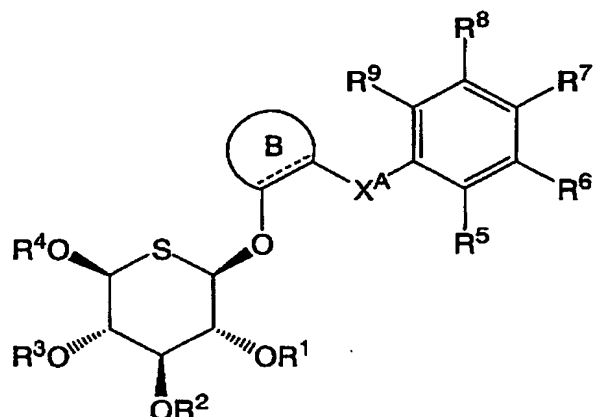
## 【0021】

本発明の他の態様によると、

式(V)が下式:

## 【0022】

## 【化4】



## 【0023】

で表される化合物である上記方法を提供する。

【式中、

Bは、環構成原子として炭素以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の原子を含むヘテロアリール基であって、この基は任意の置換基で置換されてもよい、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{7-10}$ アラルキル基、アリル基、トリ ( $C_{1-6}$ アルキル) シリル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であるか、又は $R^1$ と $R^2$ 、 $R^2$ と $R^3$ もしくは $R^3$ と $R^4$ が相まって、 $-C(R^A)(R^B)-$  ( $R^A$ 及び $R^B$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又はフェニル基である)を形成することができる、

$X^A$ は $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$  ( $n$ は0～3の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

$-(CH_2)_{m'}-Q'$

【式中、 $m'$ は、0～4の整数であり、 $Q'$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-}$

6 アルコキシ基; C<sub>1-6</sub>アルコキシ C<sub>1-6</sub>アルコキシ基; C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基; C<sub>2-10</sub>アシル基; C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基; C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基; -NHC(=O)H; C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基; C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基; C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基; N,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基; カルバモイル基; N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基; 若しくは N,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基である]; 又は

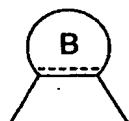
1~4個の置換基で置換されてもよい、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基; C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基; アリール基; C<sub>7-10</sub>アラルキル基; アリールオキシ基; C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基; C<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基; ヘテロアリール基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基(ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される)である]

本発明の他の態様によると、

式

【0024】

【化5】

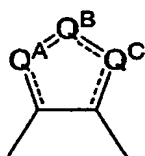


【0025】

で表される部分が、

【0026】

【化6】



【0027】

[式中、Q<sup>A</sup>がNであって、Q<sup>B</sup>が-N-Z<sup>1</sup>であるとき、若しくはQ<sup>A</sup>が-N-Z<sup>2</sup>であって、Q<sup>B</sup>がNであるとき、Q<sup>C</sup>は-C-Z<sup>3</sup>であり、又はQ<sup>B</sup>がNであって、Q<sup>C</sup>が-N-Z<sup>4</sup>であるとき、若しくはQ<sup>B</sup>が-N-Z<sup>5</sup>であって、Q<sup>C</sup>がNであるとき、Q<sup>A</sup>は-C-Z<sup>6</sup>である

(Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>4</sup>及びZ<sup>5</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>7-10</sub>アラルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、Z<sup>3</sup>及びZ<sup>6</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である)]で表されるピラゾール基である上記方法を提供する。

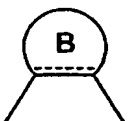
【0028】

本発明の他の態様によると、

式

【0029】

【化7】

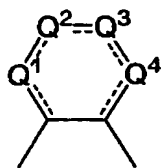


【0030】

で表される部分が、

【0031】

【化8】



【0032】

[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、いずれか1つがN、 $N^+ - BH_3^-$ 又は $N^+ - O^-$ であり、その他が独立して、 $-C - Z^7$  ( $Z^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]

で表されるピリジル基である、上記方法を提供する。

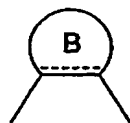
【0033】

本発明の他の態様によると、

式

【0034】

【化9】

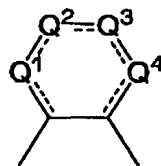


【0035】

で表される部分が、

【0036】

【化10】



【0037】

[式中、 $Q^1$ 及び $Q^3$ がNであるとき、 $Q^2$ 及び $Q^4$ は、独立して、 $-C - Z^8$ であるか、又は $Q^2$ 及び $Q^4$ がNであるとき、 $Q^1$ 及び $Q^3$ が独立して、 $-C - Z^9$ である ( $Z^8$ 及び $Z^9$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) ]

で表されるピリミジル基である、上記方法を提供する。

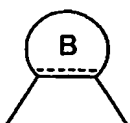
【0038】

本発明の他の態様によると、

式

【0039】

【化11】

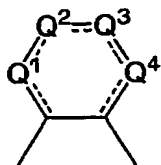


【0040】

で表される部分が、

【0041】

【化12】



【0042】

【式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^2$ 、 $Q^2$ 及び $Q^3$ 、又は $Q^3$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{10}$  ( $Z^{10}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]で表されるピラジニル基である、上記方法を提供する。

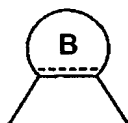
【0043】

本発明の他の態様によると、

式

【0044】

【化13】

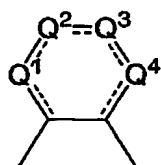


【0045】

で表される部分が、

【0046】

【化14】



【0047】

【式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{11}$  ( $Z^{11}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]で表されるピラジニル基である、上記方法を提供する。

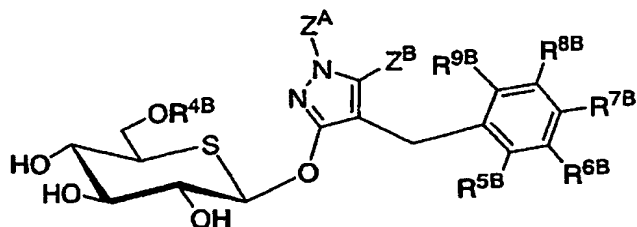
【0048】

本発明の他の態様によると、

式(V)が下式:

【0049】

【化15】



【0050】

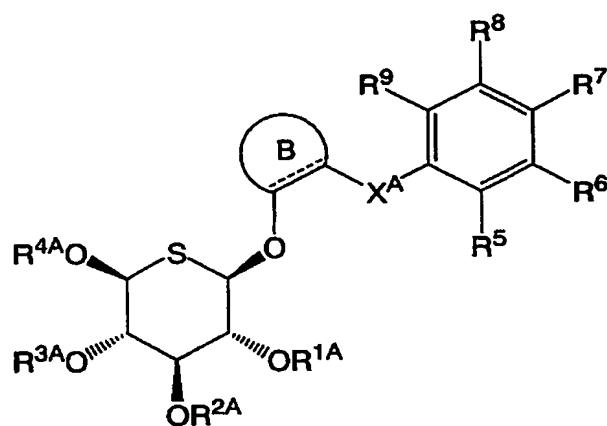
で表される化合物である上記方法を提供する。

(式中、 $Z^A$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基、 $C_{2-10}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $Z^B$ は $C_{1-6}$ アルキル基又はハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^{5B} \sim R^{9B}$ は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^{4B}$ は水素原子、 $C_{2-10}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である。)

本発明は、下記式で表される5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

【0051】

【化16】



【0052】

[式中、

Bは、環構成原子として炭素以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の原子を含むヘテロアリール基であって、この基は任意の置換基で置換されてもよい、

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 及び $R^{4A}$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-10}$ アシル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、

$X^A$ は $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$  ( $n$ は0～3の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示し、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

$-(CH_2)_m'-Q'$

[式中、 $m'$ は、0～4の整数であり、 $Q'$ は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基； $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくは $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である]；又は

1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ

基; C<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基; ヘテロアリアル基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基(ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される)である]

本発明の他の態様によると、X<sup>A</sup>が-CH<sub>2</sub>-である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

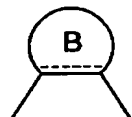
【0053】

本発明の他の態様によると、

式

【0054】

【化17】

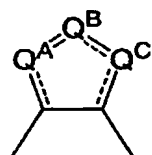


【0055】

で表される部分が、

【0056】

【化18】



【0057】

[式中、Q<sup>A</sup>がNであって、Q<sup>B</sup>が-N-Z<sup>1</sup>であるとき、若しくはQ<sup>A</sup>が-N-Z<sup>2</sup>であって、Q<sup>B</sup>がNであるとき、Q<sup>C</sup>は-C-Z<sup>3</sup>であり、又はQ<sup>B</sup>がNであって、Q<sup>C</sup>が-N-Z<sup>4</sup>であるとき、若しくはQ<sup>B</sup>が-N-Z<sup>5</sup>であって、Q<sup>C</sup>がNであるとき、Q<sup>A</sup>は-C-Z<sup>6</sup>である]

(Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>4</sup>及びZ<sup>5</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>7-10</sub>アラルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、C<sub>2-10</sub>アルカノイル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、Z<sup>3</sup>及びZ<sup>6</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である)

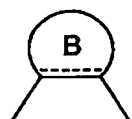
【0058】

本発明の他の態様によると、

式

【0059】

【化19】

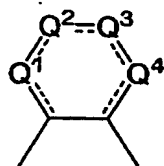


【0060】

で表される部分が、

【0061】

【化 20】



【0062】

[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、いずれか1つがNであり、その他が独立して、 $-C-Z^7$  ( $Z^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]

で表されるピリジル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

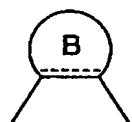
【0063】

本発明の他の態様によると、

式

【0064】

【化 21】

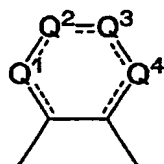


【0065】

で表される部分が、

【0066】

【化 22】



【0067】

[式中、 $Q^1$ 及び $Q^3$ がNであるとき、 $Q^2$ 及び $Q^4$ は、独立して、 $-C-Z^8$ であるか、又は $Q^2$ 及び $Q^4$ がNであるとき、 $Q^1$ 及び $Q^3$ が独立して、 $-C-Z^9$ である ( $Z^8$ 及び $Z^9$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) ]

で表されるピリミジル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

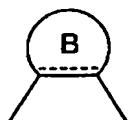
【0068】

本発明の他の態様によると、

式

【0069】

【化 23】



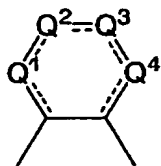
【0070】

で表される部分が、



【0071】

【化24】



【0072】

[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^2$ 、 $Q^2$ 及び $Q^3$ 、又は $Q^3$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{10}$  ( $Z^{10}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]で表されるピラジニル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

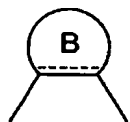
【0073】

本発明の他の態様によると、

式

【0074】

【化25】

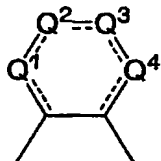


【0075】

で表される部分が、

【0076】

【化26】



【0077】

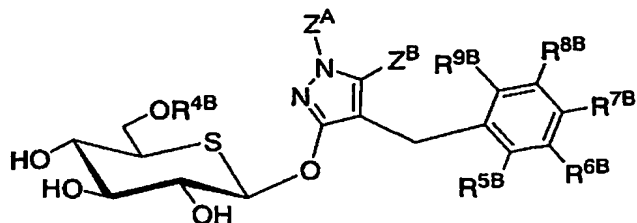
[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{11}$  ( $Z^{11}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基又は $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]で表されるピラジニル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

【0078】

本発明の他の態様によると、下記式で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物 又はその製薬学的に許容される塩を提供する。

【0079】

## 【化 27】



## 【0080】

(式中、 $Z^A$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基、 $C_{2-10}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $Z^B$ は $C_{1-6}$ アルキル基又はハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^{5B} \sim R^{9B}$ は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^{4B}$ は水素原子、 $C_{2-10}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である。)

本発明の他の態様によると、上記いずれかの5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬を提供する。

## 【0081】

本発明の他の態様によると、ナトリウム依存性グルコース供輸送体2の活性阻害剤である上記医薬を提供する。

本発明の他の態様によると、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である上記医薬を提供する。

## 【0082】

本発明において使用される用語が以下に定義される(定義中、「 $C_{x-y}$ 」とは、その後続く基が $x-y$ 個の炭素原子を有することを示す)。

「ヘテロアリール基」とは、O、S及びNから選択された1つ以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基であって、各複素環基がその環系に5~10原子を有する前記芳香族複素環基が好ましい。例えば、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、(1, 2, 3)-及び(1, 2, 4)-トリアゾリル基、テトラゾリル、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、(1, 2)-及び(1, 3)-ベンゾオキサチオール基、クロメニル基、2-オキソクロメニル基、ベンゾチアジアゾリル基が挙げられる。

## 【0083】

「環構成原子として炭素以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~4個の原子を含むヘテロアリール基」は、ヘテロアリール基と同様に定義されるが、好ましくは、5または6員の芳香族複素環基であり、例えば、ピラゾリル基、(1, 2, 3)-及び(1, 2, 4)-トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基が挙げられる。

## 【0084】

B部分における置換されてもよい「任意の置換基」は、例えば、ハロゲン原子；水酸基； $-^+NH_3$ ； $-^+N(CH_3)_3$ ； $-BH_3^-$ ； $-O^-$ ；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1~4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基； $-(CH_2)_m-Q$

[式中、mは、0～4の整数であり、Qは、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基；C<sub>2-10</sub>アシル基；C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基；C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基；C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基；C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基；-NHC(=O)H；C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基；C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基；C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基；N,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基；カルバモイル基；N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基；若しくはN,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基である]；及び

1～4個の置換基で置換されてもよい、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基；C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基；アリール基；C<sub>7-10</sub>アラルキル基；アリールオキシ基；C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基；C<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは4～6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される）が挙げられる。

#### 【0085】

「5-チオ-D-アルドヘキソピラノース化合物」とは、アルドピラノースの5位の酸素原子、つまり環内酸素原子を硫黄原子で置換した糖アナログを意味する。例えば、5-チオ-D-グルコピラノース、5-チオ-D-ガラクトピラノース(Carbohydr. Res., 第76巻, 165項, 1979年)、5-チオ-D-マンノピラノース(J. Carbohydr. Chem., 第8巻, 753項, 1989年)、2-デオキシ-2-アミノ-5-チオ-D-グルコピラノース、2-デオキシ-2-アミノ-5-チオ-D-ガラクトピラノース(Bioorg. Med. Chem. Lett., 第7巻, 2523項, 1997年)、5-チオ-D-アロピラノース、5-チオ-D-アルトロピラノース、5-チオ-D-イドピラノース、5-チオ-D-タロピラノースであり、中でも5-チオ-D-グルコピラノース化合物がより好ましい。

#### 【0086】

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>もしくはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が相まって、-C(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)-(R<sup>A</sup>及びR<sup>B</sup>は同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はフェニル基である)を形成する場合の例としては、アセタール基、イソプロピリデン基及びベンジリデン基をあげることができる。

#### 【0087】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-10</sub>アシル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基とC<sub>2-10</sub>アシル基との複合した形態を有している。好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルカノイル基が挙げられる。

#### 【0088】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基とC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基との複合した形態を有している。

「C<sub>2-10</sub>アシル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2～10の脂肪族アシル基（好ましくは、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基である）及び芳香族アシル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、プチリル基、イソプチリル基、バレリル基、ベンゾイル基等が挙げられ、このうちアセチル基が好ましい。

#### 【0089】

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基などが挙げられる。

#### 【0090】

「C<sub>7-10</sub>アラルキル基」とは、炭素原子数7～10のアリールアルキル基をいい、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基が挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基が好ましい。C<sub>1-4</sub>アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ

基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

【0091】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>7-10</sub>アラルキル基」とは、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とC<sub>7-10</sub>アラルキル基が複合した形態を有しており、例えば、p-メトキシベンジル基が挙げられる。

「トリ(C<sub>1-6</sub>アルキル)シリル基」とは、その基上の水素原子が3個のC<sub>1-6</sub>アルキル基によって置換されたシリル基を示す。例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基が挙げられる。

【0092】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とC<sub>1-6</sub>アルキル基が複合した形態を有しており、例えば、メトキシメチル基などが挙げられる。

「C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-5</sub>アルコキシ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、C<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、このうちメトキシカルボニル基が好ましい。

【0093】

「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などが挙げられる。

「1～4個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基」は、その基上の水素原子が1～4個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）によって置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す。例えば、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基、1,1,1-トリフルオロプロピル基、1,1,1-トリフルオロブチル基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基が好ましい。

【0094】

「1～4個の水酸基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基」は、その基上の水素原子が1～4個の水酸基によって置換されたアルキル基を示し、好ましくは、1個の水酸基によって置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であるヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、より好ましくは、ヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル基である。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基（1-ヒドロキシエチル基など）、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基などが挙げられる。

【0095】

「1～4個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」は、その基上の水素原子がハロゲン原子によって置換されたアルコキシ基を示す。例えば、トリフルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基、1,1,1-トリフルオロプロポキシ基、1,1,1-トリフルオロブトキシ基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基などが好ましい。

【0096】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」は、例えば、メトキシメトキシ基などが挙げられる。

「C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基」とは、C<sub>2-10</sub>アシル基と-O-が複合した形態を有しており、好ましくは、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキシ基）、ベンゾイルオキシ基である。

【0097】

「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基と1個のチオ基(-S-)が複合した形態を有しており、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基が好ましい。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが挙げられる。

【0098】

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基」はC<sub>1-6</sub>アルキル基とスルフィニル基(-SO-)が複合した形態を有しており、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基が好ましい。

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」はC<sub>1-6</sub>アルキル基とスルホニル基(—SO<sub>2</sub>—)が複合した形態を有しており、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基が好ましい。

【0099】

「C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基」はC<sub>2-10</sub>アシル基とアミノ基が複合した形態を有しており、アセチルアミノ基が好ましい。

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基」は、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メタンスルホニルアミノ基やエタンスルホニルアミノ基などが挙げられる。

【0100】

「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、C<sub>1-6</sub>アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メチルアミノ基やエチルアミノ基などが挙げられる。

「N, N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基」は、2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基などが挙げられる。

【0101】

「N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基」は、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノカルボニル基であり、N-メチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

【0102】

「N, N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基」は、N, N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N, N-ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノカルボニル基であり、N, N-ジメチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

【0103】

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—Q及び—(CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>—Q'において、m及びm'が1以上の整数である場合の例を以下にあげる。

Q及びQ'がC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である場合は、メトキシメチル基などが挙げられる。

【0104】

Q及びQ'がアミノ基である場合は、アミノメチル基などが挙げられる。

Q及びQ'がC<sub>2-10</sub>アシルオキシ基である場合は、アセチルオキシメチル基、ベンゾイルオキシエチル基などが挙げられる。

【0105】

Q及びQ'がC<sub>2-10</sub>アシルアミノ基である場合は、アセチルアミノメチル基などが挙げられる。

Q及びQ'がN, N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基である場合は、N, N-ジメチルアミノメチル基などが挙げられる。

【0106】

「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」は、炭素原子を3-7個有する環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。中でも、シクロプロピル基が好ましい。

【0107】

「C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基」とは、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基と—O—が複合した形態を有しており、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基が挙げられる。

「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基(1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む)があげられ、好ましくはフェニル基を示す。

【0108】

「アリールオキシ基」とは、アリール基と—O—が複合した形態を有しており、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基が挙げられる。

「C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基」は、C<sub>7-10</sub>アラルキル基と—O—が複合した形態を有しており、例えば、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基が挙げられる。

## 【0109】

「C<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基」は、C<sub>7-10</sub>アラルキル基と-NH-が複合した形態を有しており、例えば、ベンジルアミノ基、フェニルエチルアミノ基が挙げられる。

「4～6員ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に少なくとも1個のヘテロ原子（酸素原子、窒素原子又は硫黄原子）を含有する4～6員ヘテロシクロアルキル基をいい、例えば、環内に一つ以上の窒素原子を有し、また一つ以上の酸素原子、硫黄原子が存在してもよい環状アミノ基などが挙げられる。例えば、モルホリノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1-ピロリジニル基などが挙げられる。

## 【0110】

1～4個の置換基で置換されたヘテロアリール基の例として、置換基がC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合を以下に説明する。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたチアゾリル基」は、その環上の少なくとも1つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基、より好ましくはメチル基によって置換されたチアゾリル基であり、例えば4-メチルチアゾール-2-イル基などが挙げられる。

## 【0111】

「C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたピリジル基」は、その環上の少なくとも1つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基、より好ましくはメチル基によって置換されたピリジル基であり、例えば2-メチルピリジン-5-イル基などが挙げられる。

## 【0112】

「C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたピラゾリル基」は、その環上の少なくとも1つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基、より好ましくはメチル基、エチル基によって置換されたピラゾリル基であり、例えば1-メチルピラゾール-4-イル基、1-エチルピラゾール-4-イル基などが挙げられる。

## 【0113】

「C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたピロリル基」は、その環上の少なくとも1つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基、より好ましくはメチル基によって置換されたピロリル基であり、例えば1-メチルピロリル基などが挙げられる。

## 【0114】

1～4個の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基の例として、置換基がC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合を以下に説明する。

「4-C<sub>1-6</sub>アルキルピペラジニル基」は、1つの窒素原子上の水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換された1-ピペラジニル基を示し、例えば4-メチルピペラジン-1-イル基、4-エチルピペラジン-1-イル基等が挙げられる。

## 【0115】

また、「製薬学的に許容される塩」とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

## 【0116】

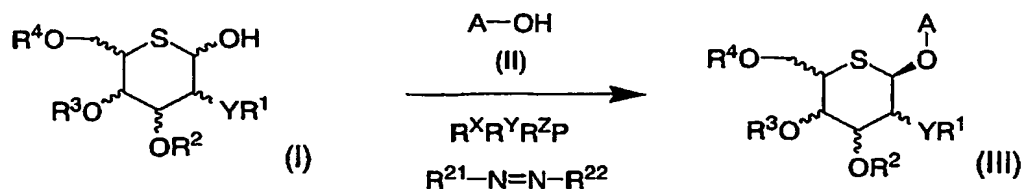
本発明方法を以下に詳細に説明する。

本発明は、下記スキームにより、式(I)の5-チオ-D-アルドヘキソピラノース化

化合物と式(I I)のA-OHとを、 $PR^X R^Y R^Z$ で示されるホスフィン類及び $R^{21}-N=N-R^{22}$ で示されるアゾ試薬の存在下で反応させることによって式(I I I)のヘテロアリアル 5-チオ- $\beta$ -D-アルドヘキソピラノシド化合物を製造する方法である:

【0117】

【化28】



【0118】

本反応に用いる、「 $PR^X R^Y R^Z$ で示されるホスフィン類」において、 $R^X \sim R^Z$ は同一又は異なって、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基（例えば、フェニル基、トリル基）、ピリジル基、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル基、 $n$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基を示す）である。ホスフィン類の好ましい例としては、トリフェニルホスフィン、トリ- $n$ -ブチルホスフィン、トリ- $t$ -ブチルホスフィン、トリトリルホスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等が挙げられる。中でもトリフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンが好ましく、トリフェニルホスフィンがより好ましい。

【0119】

「 $R^{21}-N=N-R^{22}$ で示されるアゾ試薬」において、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ は同一又は異なって、 $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、 $N,N$ -ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル基、又はピペリジノカルボニル基を示す。アゾ試薬の好ましい例としては、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ- $t$ -ブチルアゾジカルボキシレート、1,1'-アゾビス( $N,N$ -ジメチルホルムアミド)や1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどが挙げられる。

【0120】

本反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンであり、より好ましくはトルエンである。

【0121】

反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ から室温が好ましい。

本反応完了後、さらに、置換基を導入したり、必要に応じて糖水酸基の保護基の脱保護を行うか、あるいは必要に応じてプロドラッグ化を行い本発明化合物を製造することができる。

【0122】

脱保護においては、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いることができる。反応に適当な溶媒はメタノール、エタノール、含水メタノール等である。

【0123】

また、プロドラッグ化においては、当業者に周知な水酸基の保護剤または窒素の保護基（例えば、酸無水物、クロロギ酸エステルなど）を用いて、 $-OR^1 \sim R^4$  ( $R^1 \sim R^4$ は、上記で定義した通りである) を $-OR^{1A} \sim R^{4A}$  ( $R^{1A} \sim R^{4A}$ は、プロドラッグを構成する基を示す) に変更する、または、ヘテロアリアル基の環を構成する窒素を保護することができる。上記反応に適当な溶媒はコリジン、ピリジン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等である。

【0124】

「プロドラッグを構成する基」とは、 $C_{2-10}$ アシル基[例えば、 $C_{2-8}$ アルカノイル基（好ましくは $C_{2-6}$ アルカノイル基）又はベンゾイル基]、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-10}$ アシル基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルカノイル基）、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル基（好ましくは、ベンジルオキシカルボニル基）等のプロドラッグとして一般的に利用できる水酸基の保護基または窒素の保護基を挙げることができる。

【0125】

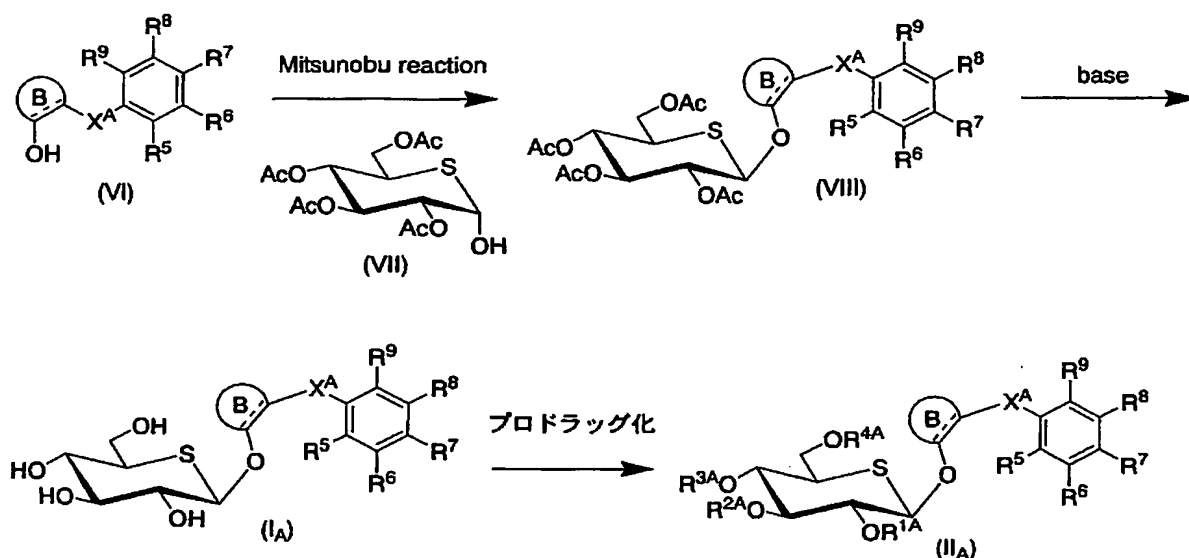
また、反応条件を調節することによって、 $-OR^1 \sim ^4$ のうち、 $-OR^4$ のみを選択的に反応させて $-OR^{4A}$ にすることができる。この場合、 $R^{4A}$ として好ましい基は、 $C_{2-6}$ アルカノイル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基などである。

【0126】

本発明化合物の製法の1例を以下に示す。

【0127】

【化29】



【0128】

式(VI)のヘテロアリアルアルコール化合物と5-チオグルコース(VII)とを上述した条件の光延反応 (Org. Reactions, 第42巻, 第335項) によって、5-チオ $\beta$ -D-グルコシド化合物 (VIII)を選択的に製造することができる。

【0129】

次に、化合物(VIII)を適当な溶媒（メタノール、エタノール、含水メタノール等）中に、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いアセチル基を除去して、本発明化合物(IA)を製造することができる。

【0130】

次に、本発明化合物(IA)を適当な溶媒(コリジン、ピリジン等)中に、酸無水物、クロロギ酸エステルなどの試薬を用い、グリコシドの水酸基及びヘテロアリアル基（例えば、ピラゾールの場合、1位の窒素）のプロドラッグ化を行い、本発明化合物(IIA)を製造することができる。

【0131】

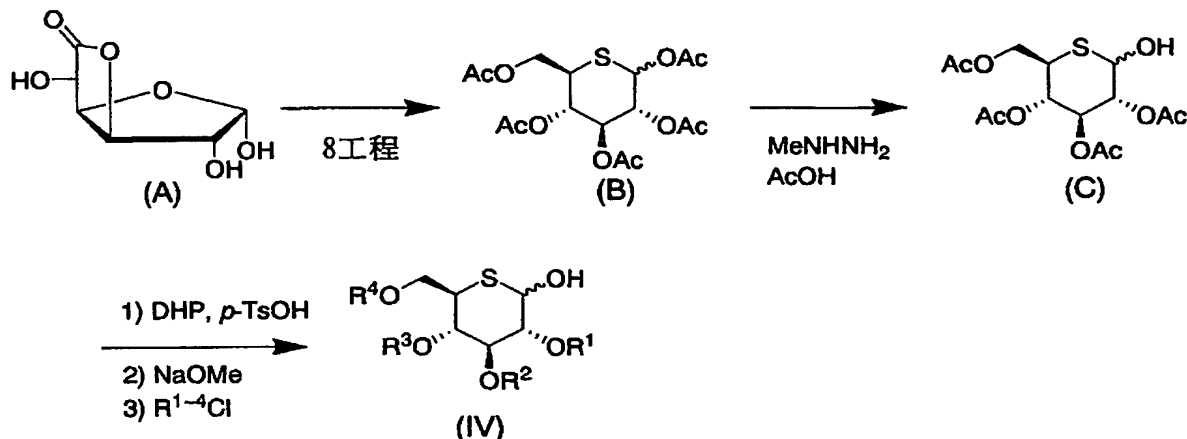
本反応に用いる出発原料は、市販品を用いても、又は下記のように合成してもよい。

式(I)で示される5-チオ $\alpha$ -D-アルドヘキソピラノース化合物は、5-チオ $\alpha$ -D-グルコピラノース (IV) を例にあげて説明すると、例えば以下のようにして製造することができる。

【0132】



## 【化30】



## 【0133】

ペンター-O-アセテート化合物 (B) (Tetrahedron Lett., 第22巻, 5061項, 1981年、J. Org. Chem., 第31巻, 1514項, 1966年) はD-グルコフラノー3,6-ラクトン (A) から8工程で合成することができる。

## 【0134】

次に、化合物 (B) を適当な溶媒 (DMF、THF、メタノール、エタノール等) 中でヒドラジンアセテート (Tetrahedron, Lett., 第33巻, 7675項, 1992年)、又はベンジルアミン、好ましくはメチルヒドラジンと酢酸の1:1混合物と作用させ、選択的に1位アセチル基を脱保護し化合物 (C) を製造することができる。

## 【0135】

反応温度は室温から80℃で、反応時間は20分から24時間である。

また、化合物 (C) の1位水酸基を保護した (例えば、テトラヒドロピラニル基で保護) 後に、アセチル基を除去し、例えばC<sub>2-6</sub>アルカノイルクロリド又はベンゾイルクロリドを塩基性条件にて作用させる場合には、5-チオ-D-グルコピラノース化合物 (IV) の中で、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一又は異なって、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基又はベンゾイル基である化合物に誘導することができる (Chem. Lett., 626項, 2002年)。

## 【0136】

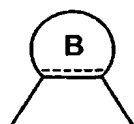
アグリコンに相当する、式 (II) のA-OH及び式 (II)' のA<sup>1</sup>-OHは、次の文献を参考に合成することができる: 国際特許公開W00116147、W00268439、W00253573、W00268440、W00288157、W00298893、W00236602、W00300712。

## 【0137】

本発明方法において、A、A<sup>1</sup>、及び

## 【0138】

## 【化31】



## 【0139】

が1~4個の電子求引基で置換されたヘテロアリアル基であることが好ましい。

ここで、「電子求引基」とは、水素原子と比べて、結合原子側から電子を引きつけやすい置換基をいい、誘起効果やメソメリー効果 (又は共鳴効果) などの置換基効果の総和として電子を引きつけることを意味している。

## 【0140】

代表的なものとして、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホン酸基、<sup>-</sup>NH<sub>3</sub>、<sup>-</sup>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、<sup>-</sup>BH<sub>3</sub>、<sup>-</sup>O<sup>-</sup>、<sup>-</sup>CF<sub>3</sub>、<sup>-</sup>CCl<sub>3</sub>、<sup>-</sup>COCH<sub>3</sub>、<sup>-</sup>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、<sup>-</sup>CO<sub>2</sub>

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-COPh (Ph: フェニル基を意味する)、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及びハロゲン原子が挙げられる。

【0141】

好ましい電子求引基の種類及び置換位置は置換されるヘテロアリール基によって任意に選択される。

例えば、ピラゾール基の場合、環を構成する N 原子上に電子求引基が置換されていることが好ましい。その置換基の例としては、-CF<sub>3</sub>、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-COPh などが挙げられる。

【0142】

ピリジル基の場合には、環を構成する N 原子上に -BH<sub>3</sub><sup>-</sup>、-O<sup>-</sup> などを導入してピリジニウム塩を形成することも好ましい。

グルコシル化されるヘテロアリールアルコールに電子求引基が置換された化合物を用いることによって、高収率にグルコシル化反応を行うことができる。

【0143】

これは、本反応において、グルコシル化されるヘテロアリールアルコールの酸性度が反応収率に大きく寄与していることが考えられる。

したがって、グルコシル化されるヘテロアリール基に電子求引基を導入し、グルコシル化反応を行い、その後、接触水素添加、加水分解、脱炭酸などによって電子求引基を除去するか又は当業者に周知の方法（例えば、還元）を用いて他の置換基に変換することによって目的のヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド化合物を高収率に得ることができる。

【0144】

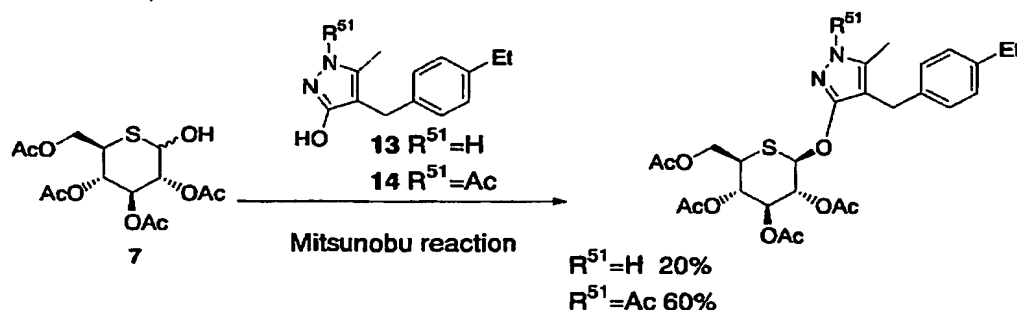
例えば、ピラゾールの環を構成する N 原子上にアセチル基等の電子吸引基を導入した原料を用いて、高収率にグルコシル化反応を行うことができるので、その後、アセチル基等を加水分解することで、無置換のピラゾリル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物をより効率よく製造することができる。

【0145】

具体的には、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール(13)の代わりにその N-アセチル化合物(14)を用いると、グルコシル化反応の収率が3倍に向上した。

【0146】

【化32】



【0147】

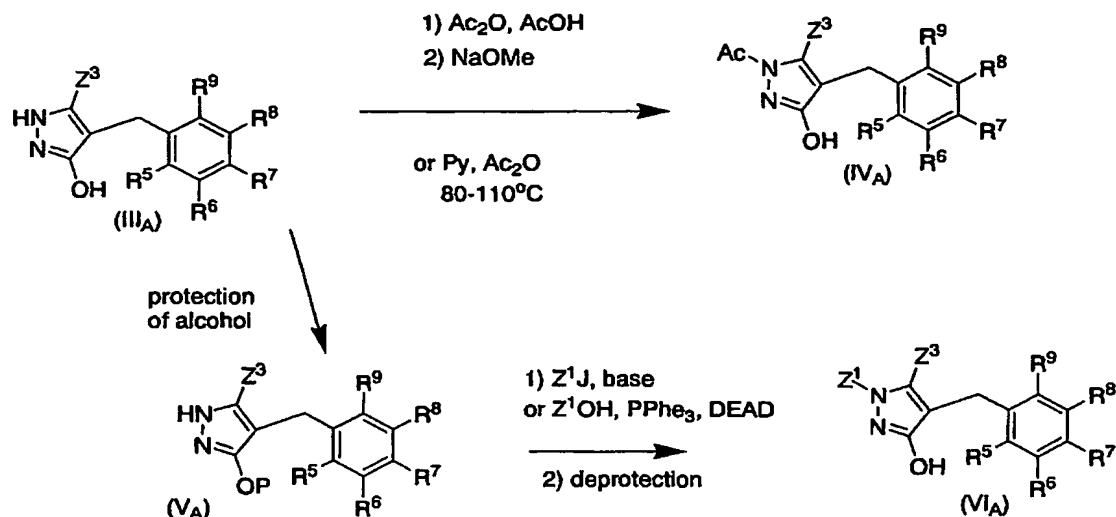
ヘテロアリール基の環を構成する N 原子上への置換基の導入は、ピラゾール環を例にして取り上げると下記のようにすることができる。

【0148】

4-ベンジル-3-ヒドロキシピラゾール化合物

【0149】

## 【化 3 3】



## 【0150】

(式中のPはベンジル基又はtert-ブチルジメチルシリル基等の保護基を表し、Jはハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、Z<sup>1</sup>は水素原子以外の前記の意味であり、その他の記号Z<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>～R<sup>9</sup>は前記と同じ意味を持つ)。

## 【0151】

ピラゾール化合物 (III<sub>A</sub>)はJ. Med. Chem., 第39巻, 3920項, 1996年又は国際特許W00 116147号、W00253573号、W00268439号、W00268440号、W00236602号、W00288157号明細書を参考に合成することができる。

## 【0152】

次に、ピラゾール(III<sub>A</sub>)をN-、O-ジアシル化(上記例ではジアセチル化)(無水酢酸-酢酸、ピリジン-無水酢酸)した後に、適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等)中でナトリウムメトキシド又は炭酸カリウム等を作用させ、O-アシル基(上記例ではアセチル基)を選択的に脱保護し化合物(IV<sub>A</sub>)を製造することができる。又は、ピリジン溶媒中にて無水酢酸を1当量用いることで選択的にN-アシル化(上記例ではアセチル化)を行い、化合物(IV<sub>A</sub>)を製造することができる。このときの反応温度は、80℃-110℃が好ましい。

## 【0153】

あるいは、ピラゾール(III<sub>A</sub>)の水酸基をベンジル基、又はtert-ブチルジメチルシリル基等で保護して化合物(V<sub>A</sub>)とする。

次に、化合物(V<sub>A</sub>)にZ<sup>1</sup>J(Z<sup>1</sup>は水素原子以外の前記の意味である。Jは、ハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基である。)を反応させて、ピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ<sup>1</sup>で置換する。この反応に好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等である。この時用いる塩基はトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、tert-ブトキシカリウム等が好ましく、反応温度は0℃～室温、好ましくは室温にて2～24時間反応する。

## 【0154】

または、化合物(V<sub>A</sub>)に対応する種々のアルコール(Z<sup>1</sup>OH)を用いて、ホスフィン類とアゾ試薬の存在下で光延反応(Org. Reactions, 第42巻, 第335項)を行うことによってピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ<sup>1</sup>で置換することもできる。ここでの光延反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルム

アミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンである。ホスフィン類としてトリフェニルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリトリルホスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等を用いることができる。中でもトリフェニルホスフィンが好ましい。アゾ試薬としてジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ-*tert*-ブチルアゾジカルボキシレート等を用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが好ましい。反応温度は-20℃から室温が好ましい。

#### 【0155】

つづいて保護基Pを通常の方法で脱保護し中間体(VIA)を製造することができる。

なお、ピラゾリルの環を構成するN原子上への置換基の導入は、本発明の方法により生成したピラゾリル 5-チオ-β-D-グルコシドに、Z<sup>1</sup>J (Z<sup>1</sup>は水素原子以外の前記の意味である。Jは、ハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基である。)を反応させて、ピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ<sup>1</sup>で置換することによって行うこともできる。この反応の好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等である。この時用いる塩基はトリエチルアミン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、*tert*-ブトキシカリウム等が好ましく、反応温度は0℃～室温、好ましくは室温にて2～24時間反応する。

#### 【0156】

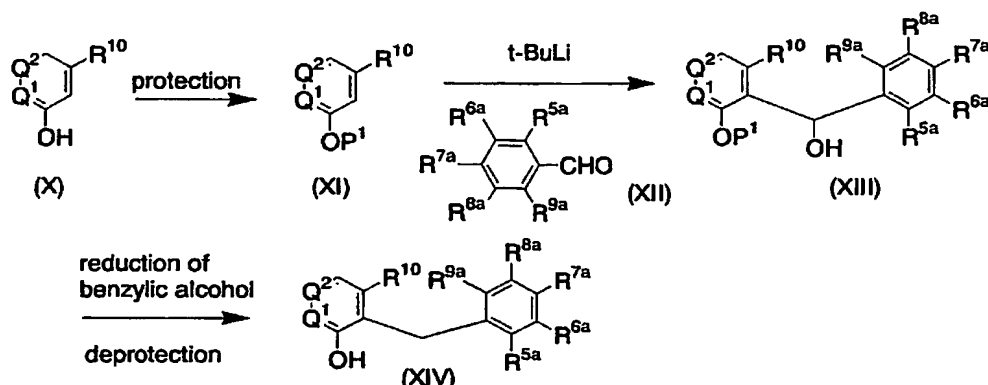
本発明の方法に用いる出発化合物の式(I V)化合物は、以下のように製造することもできる。

#### 【0157】

3-ベンジル-2-ヒドロキシピリジンまたは4-ベンジル-3-ヒドロキシピリジン  
および3-ヒドロキシピリダジン化合物

#### 【0158】

#### 【化34】



#### 【0159】

{式中、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>のいずれか1つがNであり、その他が-C-Z<sup>7</sup>であるか又はQ<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>の両方がNである (Z<sup>7</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子である)、R<sup>10</sup>の好ましい基は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子であり、

R<sup>5a</sup>～R<sup>9a</sup>において好ましい基は水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子および水酸基からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>-Q'

{式中、m'は、0～4の整数であり、Q'は、アミノ基；カルボキシル基；1～4個のハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>2-10</sub>アシルオキシ基；C<sub>2-10</sub>アシル基；C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基；C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基；C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基；C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基；C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基；N, N-ジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基；N, N-ジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ア

ミノカルボニル基である} ; または

1-4個の置換基で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基; C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基; C<sub>7-10</sub>アラルキル基; C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基; アリール基; アリールオキシ基; ヘテロアリール基若しくは4-6員ヘテロシクロアルキル基(ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される)である。]

ピリジン(X)の水酸基をメチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、2-(トリエチルシリル)エトキシメチル基等で保護して化合物(XI)とする。

#### 【0160】

次に、化合物(XI)を適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)tert-ブチルリチウムまたはメシチルリチウム(2,4,6-トリメチルフェニルリチウム)を-78℃~-20℃にて作用させた後に、化合物(XII)と縮合させ、化合物(XIII)を得ることができる。縮合時の反応温度は-78℃~-20℃であり、反応時間は0.5~6時間である。

#### 【0161】

次に、ベンジル位のアルコールをパラジウム活性炭または水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物(XIV)を製造することができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。または、ベンジル位のアルコールをトリエチルシラン-BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>やトリエチルシラン-トリフルオロ酢酸またはPh<sub>2</sub>SiHCl-InCl<sub>3</sub>(J. Org. Chem., 第66巻, 7741項, 2001年)等を用いることで還元することもできる。この時の溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は用いる試薬や溶媒によって異なるが、-30℃~100℃である。

#### 【0162】

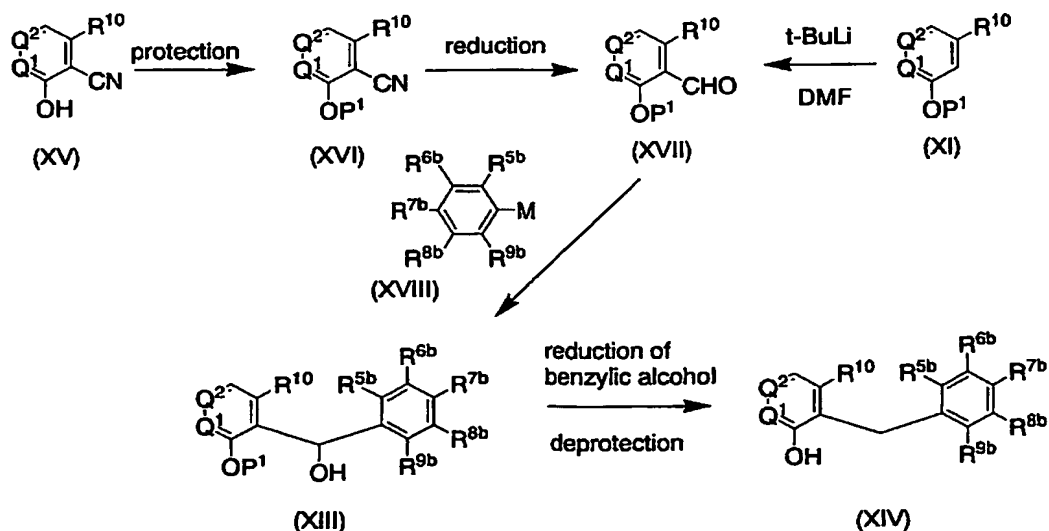
次に、保護基P<sup>1</sup>を通常の方法で脱保護し中間体(XIV)を製造することができる。化合物と保護基の組み合わせによっては、P<sup>1</sup>の脱保護を先に行ってからベンジル位アルコールの還元反応を行うこともできる。

#### 【0163】

あるいは下記式に示す方法で製造することもできる。

#### 【0164】

#### 【化35】



#### 【0165】

(式中、MはLi、MgBr、MgCl、MgIを示し、

$R^{5b} \sim R^{9b}$  において好ましい基は水素原子;

—  $(CH_2)_{m'}-Q'$

{式中、 $m'$ は、0-4の整数であり、 $Q'$ は、カルボキシ基;  $C_{1-6}$ アルコキシ基;  $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{1-6}$ アルコキシ基;  $C_{1-6}$ アルキルチオ基;  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基;  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基;  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基;  $N,N$ -ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基;  $N,N$ -ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノカルボニル基である}; または 1-4個の置換基で置換されてもよい  $C_{3-7}$ シクロアルキル基;  $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基;  $C_{7-10}$ アラルキル基;  $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基; アリール基; アリールオキシ基; ヘテロアリール基若しくは 4-6員ヘテロシクロアルキル基 (ここで、置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル基及び  $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される) である。]

化合物 (XV) の水酸基をメチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、2-(トリエチルシリル)エトキシメチル基等で保護して化合物 (XVI) とする。次に、化合物 (XVI) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を  $-78^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$  にて作用させ、化合物 (XVII) を得ることができる。

【0166】

または、化合物 (XI) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) tert-ブチルリチウムまたはメシチルリチウム (2,4,6-トリメチルフェニルリチウム) を  $-78^{\circ}C \sim -20^{\circ}C$  にて作用させた後に、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドを加え、化合物 (XVII) を得ることができる。この時の反応温度は  $-78^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$ 、好ましくは  $-78^{\circ}C \sim -30^{\circ}C$  であり、反応時間は 0.5-6 時間である。

【0167】

次に、化合物 (XVII) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) にて化合物 (XVIII) を作用させることで、化合物 (XIII) を得ることができる。

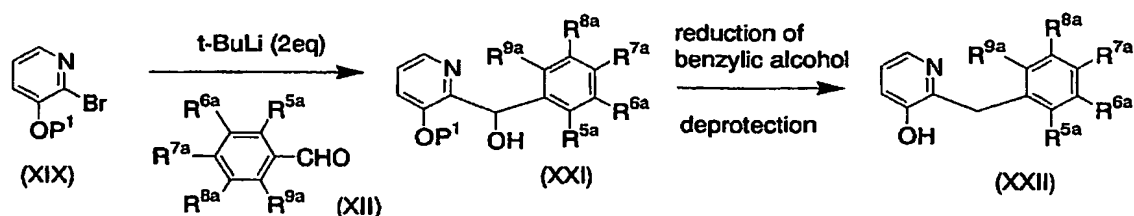
次の工程は前記と同様な方法にて、脱保護および還元を行い化合物 (XIV) を製造することができる。

【0168】

2-ベンジル-3-ヒドロキシピリジン化合物

【0169】

【化36】



【0170】

(式中、記号は前記と同意義である。)

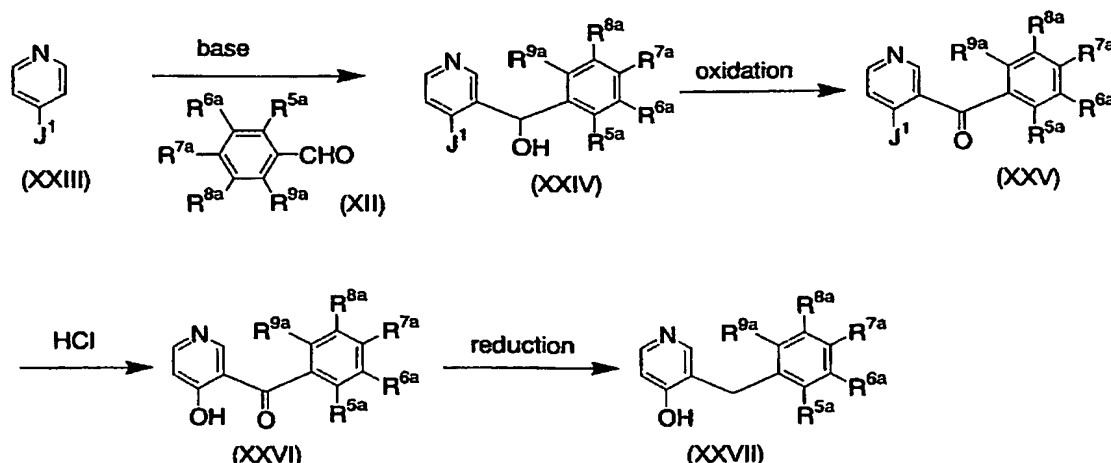
化合物 (XIX) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 2当量の tert-ブチルリチウムを  $-78^{\circ}C \sim -20^{\circ}C$  にて作用させた後に、化合物 (XX) と縮合させ、化合物 (XXI) を得ることができる。縮合時の反応温度は  $-78^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$  であり、反応時間は 0.5-6 時間である。次の工程は前記と同様な方法にて、脱保護および還元を行い化合物 (XXII) を製造することができる。

【0171】

3-ベンジル-4-ヒドロキシピリジン化合物

【0172】

## 【化37】



## 【0173】

(式中 J<sup>1</sup> はハロゲン原子であり、その他の記号は前記と同意義である。)

化合物 (XXIII) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) LDA などの塩基を加え -78℃ ~ -20℃ にて作用させることで、ハロゲン原子に対してオルト位を選択的にリチオ化 (lithiation) する (J. Heterocyclic Chem., 第25巻、81項、1988年)。得られた化合物と化合物 (XII) とを縮合させ、化合物 (XXIV) を得ることができる。縮合時の反応温度は -78℃ ~ 20℃ であり、反応時間は 0.5 ~ 1 時間である。

## 【0174】

次に、化合物 (XXIV) を Dess-Martin periodine、二酸化マンガン (J. Chem. Soc., 109 4項、1952年) 等で酸化し化合物 (XXV) を得ることができる。

次に、化合物 (XXV) を 3N 塩酸を用いて加熱還流することで、化合物 (XXVI) を得ることができる。反応時間は 6 ~ 12 時間である。

## 【0175】

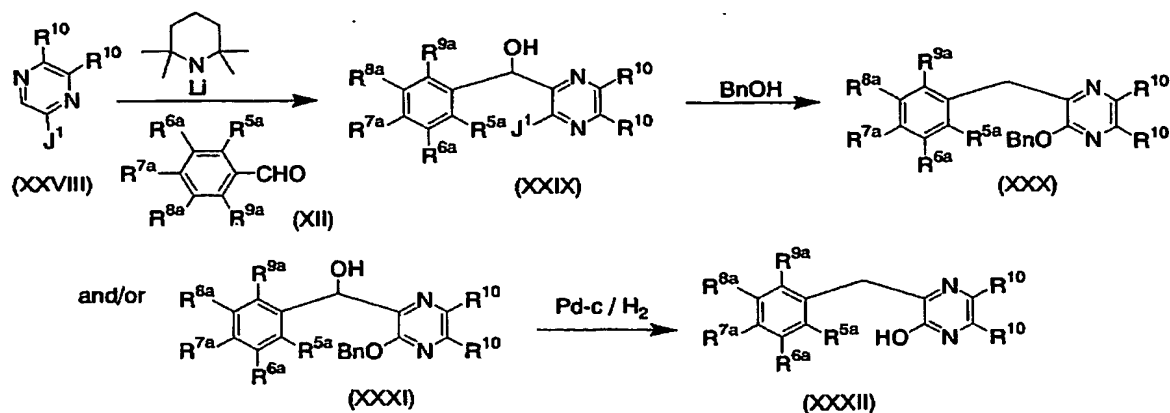
次に、ベンゾイル基をパラジウム活性炭または水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより、化合物 (XXVII) を得ることができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。または、ベンゾイル基をトリエチルシラン-BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> やトリエチルシラン-トリフルオロ酢酸または Ph<sub>2</sub>SiHCl-InCl<sub>3</sub> (J. Org. Chem., 第66巻、7741項、2001年) 等を用いることで還元することもできる。この時の溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は用いる試薬や溶媒によって異なるが、-30℃ ~ 100℃ である。

## 【0176】

ピラジン化合物

## 【0177】

## 【化 38】



## 【0178】

(式中の記号は前記と同意義である。)

化合物 (XXVIII) に適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジンを  $-78^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$  にて作用させた後に、化合物 (XII) と縮合させることで化合物 (XXIX) を得ることができる。縮合時の反応温度は  $-78^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は 0.5 ~ 6 時間である。

## 【0179】

次に、化合物 (XXIX) とベンジルアルコールを適当な溶媒中 (ベンゼン、トルエン等)、トリス [2-(2-メトキシエトキシ)エチル] アミンの存在下、塩基 (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等) を用いて反応させることにより、化合物 (XXX) または (XXXI) あるいはそれらの混合物を得ることができる。この時の反応温度は室温 ~  $120^{\circ}\text{C}$  であり、好ましくは加熱還流条件である。

## 【0180】

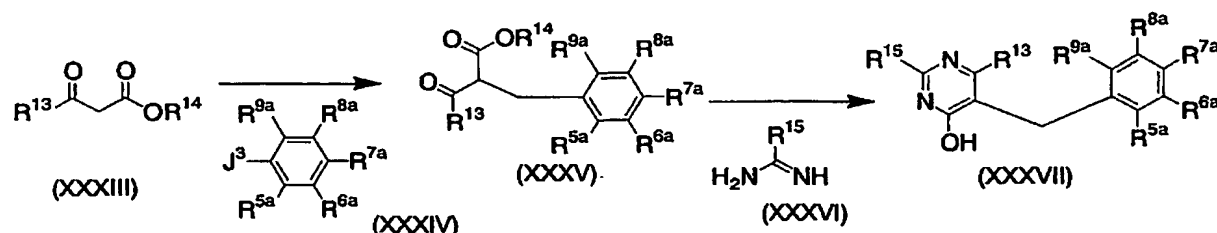
次に、化合物 (XXX) または (XXXI) あるいはそれらの混合物をパラジウム活性炭または水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物 (XXXII) を得ることができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。

## 【0181】

5-ベンジルー4-ヒドロキシピリミジン化合物

## 【0182】

## 【化 39】



## 【0183】

(式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R^{15}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基であり、 $J^3$  はハロゲン原子で置換されたメチル基、メシルオキシメチル基、トシルオキシメチル基、ホルミル基であり、その他の記号は前記と同意義である。)

化合物 (XXXIII) を溶媒中 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N、N-ジメチルホルムアミド等) 水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等の塩基の存在下化合物 (XXXIV、 $J^3$  = ハロゲン原子で置換されたメチル基、メシルオキシメチル基、トシルオキシメチル基) を縮合し、化合物 (XXXV) を得ることができる。縮合



時の反応温度は0～20℃である。または、化合物(XXXIII)を溶媒中(アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等)トリメチルシリルクロリドとNaIの存在下化合物(XXXIV、 $J^3$ =ホルミル基)を縮合し、化合物(XXXV)を得ることができる。縮合時の反応温度は0～20℃である。

#### 【0184】

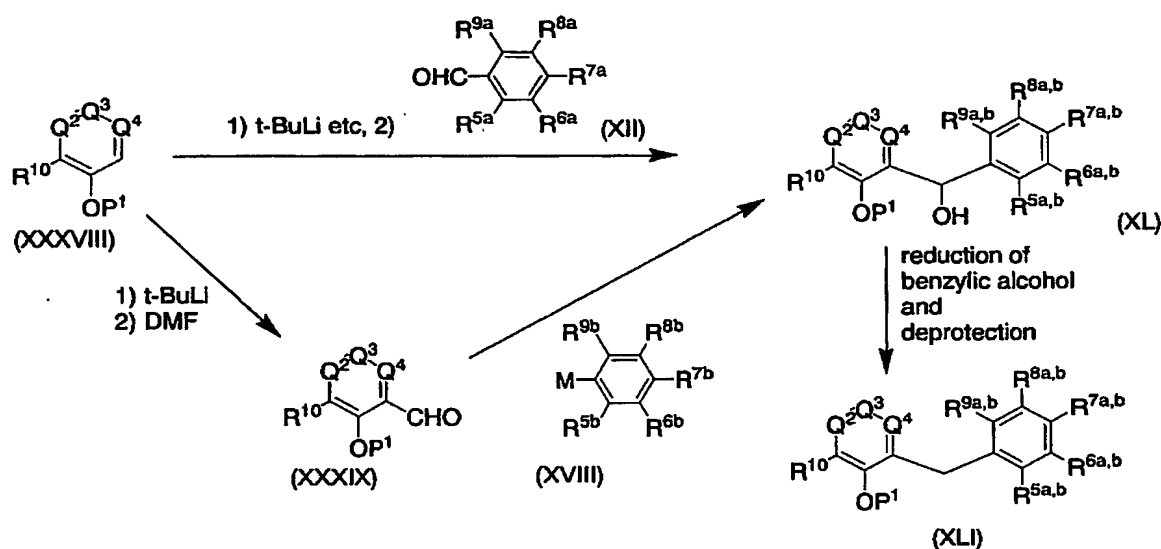
次に、化合物(XXXV)と化合物(XXXVI)(または塩酸塩)を溶媒中(メタノール、エタノール)NaOMeまたはNaOEtの存在下または非存在下にて反応することにより化合物(XXVII)を得ることができる(J. Chem. Soc., 357項, 1946年またはJ. Prakt. Chem., 第342巻, 504項, 2000年参照)。反応温度は20℃から加熱還流である。

#### 【0185】

3-ヒドロキシピリミジン、4(5)-ヒドロキシピリダジン化合物

#### 【0186】

#### 【化40】



#### 【0187】

[式中、 $Q^2 \sim Q^4$ において、 $Q^2$ 及び $Q^3$ 若しくは $Q^3$ 及び $Q^4$ がNであり、その他は-C-Z<sup>10</sup>であるか、又は $Q^2$ 及び $Q^4$ がNであり、 $Q^3$ は-C-Z<sup>9</sup>である(ここでZ<sup>9</sup>及びZ<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子である)。その他の記号は前記と同意義である。]

3-ヒドロキシピリミジン、4または5-ヒドロキシピリダジン化合物を以下の手法で製造することができる。

#### 【0188】

化合物(XXXVIII)を適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)tert-ブチルリチウムまたはメチルリチウム(2,4,6-トリメチルフェニルリチウム)を-78℃～-20℃にて作用させた後に、化合物(XII)と縮合させることで、化合物(XL)を得ることができる。縮合時の反応温度は-78℃～20℃であり、反応時間は0.5～6時間である。または、化合物(XXXVIII)を適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)tert-ブチルリチウムまたはメチルリチウム(2,4,6-トリメチルフェニルリチウム)を-78℃～-20℃にて作用させた後に、N,N-ジメチルホルムアミドを加え、化合物(XXXIX)を得ることができる。この時の反応温度は-78℃～20℃、好ましくは-78℃～-30℃であり、反応時間は0.5～6時間である。

#### 【0189】

次に、化合物(XXXIX)を適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)にて化合物(XVIII)を作用させることで、化合物(XL)を得ることができる。

次の工程は前記と同様な方法にて、脱保護および還元を行い化合物(XLI)を製造するこ

とができる。

【0190】

本発明化合物の代表的な態様を以下にあげる。

【0191】

【化41】



【0192】

の代表例は、置換されてもよいピラゾール基、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいピリジル基、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいピリミジル基、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいピラジニル基である。

【0193】

$X_A$ の好ましい例は $-CH_2-$ である。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ の好ましい例は、

水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子および水酸基からなる群から選択される1-4個の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

$-(CH_2)_m-Q'$

〔式中、 $m'$ は、0-4の整数であり、 $Q'$ は、カルボキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基〕；又は

ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される1-4個の置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基である。

【0194】

より好ましくは、 $R^7$ のみが上記の好ましい例から選択される置換基であり、他の $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、水素原子；ハロゲン原子；又は1-4個のハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基である。

【0195】

以下にあげるいずれかの具体的な化合物が好ましい。

4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物1)

4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物2)

4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物3)

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物4)

4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物5)

4'-[(2'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物6)

1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物7)

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物8)

1'-エトキシカルボニル-4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 6-O-エトキシカルボニル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物9)

4'-(4'-メチルチオベンジル)-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(化合物10)

3'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 1)

4'-(4'-メタンスルホニルベンジル)-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 2)

2'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 3)

3'-(4'-エチルベンジル)-1'H-ピラジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 4)

5'-(エチルベンジル)-2',6'-ジメチル-3'H-ピリミジン-4-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 5)

1'-エトキシカルボニル-4'-[(4'-エチルフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 6-O-エトキシカルボニル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 6)

3'-(4'-エチルベンジル)-4',6'-ジメチルピリジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 7)

3'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-4'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 8)

4'-(4'-シクロプロピルベンジル)-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 1 9)

4'-(4'-シクロプロピルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 2 0)

4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 2 1)

4'-(4'-イソプロピルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 2 2)

#### 【0196】

本発明化合物は、腎臓におけるグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体 2 (SGLT2) (J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年) を阻害することができる。

#### 【0197】

本発明化合物は、SGLT2の阻害によって、糖の再吸収を抑制し、余分な糖を体外に排泄することによって糖尿病を治療することができるので、すい臓のβ細胞に負荷を与えずに高血糖を是正し、またインスリン抵抗性を改善することができる。

#### 【0198】

したがって、本発明は、SGLT2の活性を阻害することで改善しうる疾患又は状態、例えば、糖尿病、糖尿病関連疾患及び糖尿病合併症を予防又は治療するための医薬を提供する。

#### 【0199】

ここで、「糖尿病」とは、1型糖尿病、2型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病を包含する。

ここで、「糖尿病関連疾患」とは、肥満、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風などが挙げられる。

#### 【0200】

ここで、「糖尿病合併症」は、急性合併症及び慢性合併症に分類される。

「急性合併症」には、高血糖(ケトアシドーシスなど)、感染症(皮膚、軟部組織、胆道系、呼吸系、尿路感染など)などが挙げられる。

#### 【0201】

「慢性合併症」には、細小血管症(腎症、網膜症)、動脈硬化症(アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、下肢動脈閉塞など)、神経障害(感覚神経、運動神経、自律神

経など)、足壊疽などが挙げられる。

#### 【0202】

主要な合併症は、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害である。

また、本発明化合物はSGLT2 活性阻害薬以外のこととなった作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬等と併用して使用することもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、上記疾患においてそれぞれ単剤で得られる効果よりも併用した場合に相加的な効果が期待できる。

#### 【0203】

併用可能な「糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、インスリン感受性増強薬(PPAR $\gamma$  アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma$  アゴニスト、PPAR $\delta$  アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma/\delta$  アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ促進薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、糖新生阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、グルコキナーゼ活性化薬、D-カイロイノシトール、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、IKK $\beta$  阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、TAK-428などが挙げられる。

#### 【0204】

糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

「ビグアナイド薬」としてメトフォルミン塩酸、フェンフォルミン等が挙げられる。

「インスリン分泌促進薬」のうちスルホニルウレア系としては、例えばグリブリド(グリベンクラミド)、グリピジド、グリクラジド、クロルプロパミド等が、非スルホニルウレア系としてはナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド等が挙げられる。

「インスリン製剤」は、遺伝子組換えヒトインスリンと動物由来インスリンを含む。また、作用時間によって3 種類に分類され、即効型(ヒトインスリン、ヒト中性インスリン)、中間型(インスリン-ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒト中性インスリン-ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒトインスリン亜鉛水性懸濁、インスリン亜鉛水性懸濁)、持続型(ヒト結晶性インスリン亜鉛懸濁)等が挙げられる。

「グリコシダーゼ阻害薬」としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等が挙げられる。

#### 【0205】

「インスリン感受性増強薬」のうち、PPAR $\gamma$  アゴニストとしては、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等が、PPAR $\alpha/\gamma$  dualアゴニストとしては、MK-767(KRP-297)、Tesaglitazar、LM4156、LY510929、DRF-4823、TY-51501等が、PPAR $\delta$  アゴニストとしては、GW-501516等が挙げられる。

#### 【0206】

「トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬」としてはUCL-139等が挙げられる。

「ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬」としてはNVP-DPP728A、LAF-237、P32/98、TSL-225等が挙げられる。

#### 【0207】

「アルドース還元酵素阻害薬」としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、

エパルレスタット、フィダレスタット、ソルビニール、ボナルレスタット、リサレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

【0208】

「 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト」としては、トピラマート等が挙げられる。

「ナトリウムチャンネルアンタゴニスト」としては、メキシレチン塩酸等が挙げられる。

。

【0209】

「転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬」としては、dexlipotam等が挙げられる。

「脂質過酸化酵素阻害薬」としてはメシル酸チリラザド等が挙げられる。「N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase阻害薬」としては、GPI-5693等が挙げられる。

【0210】

「カルニチン誘導体」としては、カルニチン、レバセカルニン塩酸等が挙げられる。

併用可能な「高脂血症治療薬、高血圧治療薬」としては、例えば、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、AMPK活性化薬、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル輸送蛋白阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交感神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬、食欲抑制薬、AGE阻害薬、アディポネクチン受容体アゴニスト、GPR40アゴニスト、GPR40アンタゴニスト等を挙げることができる。

【0211】

高脂血症治療薬、高血圧治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

「ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬」としては、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン等が挙げられる。

。

【0212】

「フィブラート系化合物」としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート等が挙げられる。

「スクアレン合成酵素阻害薬」としては、TAK-475、 $\alpha$ -ホスホノスルホネート誘導体(USP5712396)等が挙げられる。

【0213】

「アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬」としては、CI-1011、NTE-122、FCE-27677、RP-73163、MCC-147、DPU-129等が挙げられる。

「低比重リポタンパク受容体促進薬」としては、MD-700、LY-295427等が挙げられる。

【0214】

「ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤(MTP阻害剤)」としては、USP5739135、USP5712279、USP5760246等に記載の化合物が挙げられる。

「食欲抑制薬」としては、アドレナリン・ノルアドレナリン作動薬(Mazindol、エフェドリン等)、セロトニン作動薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えば、Fluvoxamine等)、アドレナリン・セロトニン作動薬(Sibutramine等)、メラノコルチン4受容体(MC4R)アゴニスト、 $\alpha$ -メラノサイト刺激ホルモン( $\alpha$ -MCH)、レプチン、cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART)等が挙げられる。

【0215】

「甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」としては、リオチロニンナトリウム、レボチロキ

シンナトリウム等が挙げられる。

「コレステロール吸収阻害薬」としては、エゼチミブ等が挙げられる。

【0216】

「リパーゼ阻害薬」としてはオルリスタット等が挙げられる。

「カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬」としては、エトモキシル等が挙げられる。

【0217】

「ニコチン酸誘導体」としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニコランジル等が挙げられる。

「胆汁酸吸着薬」としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム等が挙げられる。

【0218】

「アンジオテンシン変換酵素阻害薬」としては、カプトリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、シラザプリル等が挙げられる。

「アンジオテンシンII受容体拮抗薬」としては、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン等が挙げられる。

【0219】

「エンドセリン変換酵素阻害薬」としては、CGS-31447、CGS-35066等が挙げられる。

「エンドセリン受容体アンタゴニスト」としては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874等が挙げられる。

【0220】

例えば、糖尿病等の治療において、本発明化合物とインスリン感受性増強薬(PPAR $\gamma$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma$ アゴニスト、PPAR $\delta$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤及びジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

【0221】

または、本発明化合物とヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害薬、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤及び食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

【0222】

本発明の医薬は、全身的又は局所的に経口又は直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口投与することができる。

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリアーを配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤、又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製する事ができる。賦形剤、増量剤としては、たとえば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールなどやその他常用されるものをあげる事ができる。

【0223】

また、本発明化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 若しくは $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、好ましくは0.1~1000 mg/kg体重/日であり、より好ましくは0.1~200 mg/kg体重/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与することが

できる。

【0224】

参考例

以下に、本発明化合物を製造するための中間体の製造例を参考例1～10によって示す。

【0225】

参考例1

4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾールの製造

1, 2-ジヒドロ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(WO0116147にしたがって合成; 1.0g, 4.6mmol)、ベンジルアルコール(600mg, 5.5mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.46g, 5.5mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液, 5.1mmol)を氷冷下滴下した。室温にて終夜攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25~70:30)にて精製し、無色粉末状の3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール(550mg, 39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.11 (s, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.03-7.15 (m, 4H).

ESI  $m/z=307(\text{M}+\text{H})$ .

mp 80.0-83.0°C.

【0226】

上記で得た3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール(200mg, 0.65mmol)及び炭酸セシウム(1.06g, 3.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)懸濁液に室温でイソプロピルアイオダイド(350mg, 2.06mmol)を滴下した。室温にて13時間攪拌した後に、さらに炭酸セシウム(1.06g, 3.25mmol)及びイソプロピルアイオダイド(350mg, 2.06mmol)を加えた。室温でさらに3時間攪拌した後に、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、淡茶色油状の3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール(179mg, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H), 2.17 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (s, 2H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.22-7.42 (m, 5H).

ESI  $m/z=371(\text{M}+\text{Na})$

【0227】

上記で得た3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール(160mg, 0.46mmol)のメタノール(3mL)溶液に室温で20%水酸化パラジウム/炭素(58mg)を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過した後に溶媒を減圧下留去して、無色粉末状の4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール(109mg, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 6H), 2.07 (s, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (s, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H).

ESI  $m/z=257(\text{M}-\text{H})$ .

mp 164.0-169.0°C.

【0228】

参考例2

1-アセチル-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-

## 5-メチル-1H-ピラゾールの製造

1, 2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (WO 0236602 にしたがって合成; 4.11g, 0.0174mol)、無水酢酸(41mL)及び酢酸(41mL)の混合物を135℃で8時間、室温で12時間撹拌した。反応液を濃縮した後にトルエンを加え再度濃縮した。得られた残渣にメタノール(400mL)と 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.37mL)を加え20時間撹拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:1)にて精製し、無色粉末状の1-アセチル-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール (960mg, 20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80-6.99 (m, 3H).

【0229】

## 参考例3

## 4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジンの製造

水素化ナトリウム (5.55g, 139mmol) をヘキサンで洗浄した後にジメトキシエタン (200ml) を加えた混合物に、3-ヒドロキシピリジン (12.0g, 126mmol) を氷冷下10分間かけて加えた。10分間撹拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド (25.2g, 151mmol) を氷冷下で25分間かけて加えた。室温で14.5時間撹拌した後、氷冷下で反応液に水を加えエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=67:33)にて精製し、3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (23.9g, 84%)を茶色油状物質として得た。

【0230】

CI  $m/z$  = 226(M<sup>+</sup>).

次に、3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (23.0g, 102mmol) とテトラヒドロフラン (400ml) の混合物に-70℃で1.47mol/L *t*-ブチルリチウム*n*-ペンタン溶液 (80ml, 118mmol) を25分間かけて滴下した。-70℃で1時間撹拌した後に4-エチルベンズアルデヒド (17.7g, 132mmol) のエーテル溶液を25分間かけて加えた。-70℃で2時間および室温で2時間撹拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)にて精製し、淡黄色粉末状の(4-エチルフェニル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール (20.1g, 55%)を得た。

ESI  $m/z$  = 382(M+Na).

【0231】

次に、(4-エチルフェニル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール (20g, 55.6mmol)、テトラヒドロフラン (500ml) および水 (20ml) の混合物に

-トルエンスルホン酸1水和物 (26.3g, 138mmol) を加えた。50℃で4時間、室温で15.5時間、50℃で3時間撹拌した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、淡黄色アモルファス状の(4-エチルフェニル)-(3-ヒドロキシピリジン-4-イル)-メタノール (10.9g, 86%)を得た。

ESI  $m/z$  = 230(M+H).

【0232】

次に、(4-エチルフェニル)-(3-ヒドロキシピリジン-4-イル)-メタノール (10.54g, 46.0mmol) および酢酸 (100ml) の混合物に5%パラジウム/炭素 (5.0g) を加えて水素雰囲気下、室温で7時間撹拌した。不溶物をろ過した後に減圧下濃縮して得られ



た残渣を再結晶（酢酸エチル）して無色粉末の表題化合物（3.91g, 40%）を得た。さらに母液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製し、淡茶色分末状の4-（4-エチルベンジル）-3-ヒドロキシピリジン（4.55g, 46%）を得た。

ESI  $m/z$  = 214 (M+Na).

#### 【0233】

##### 参考例 4

4-（4-エチルベンジル）-3-ヒドロキシピリジニウムボランの製造

4-（4-エチルベンジル）-3-ヒドロキシピリジン（300mg, 1.41mmol）とテトラヒドロフラン（1.5mL）の懸濁液に窒素雰囲気下、0℃にて1Mボラン-テトラヒドロフランコンプレックス（7.2mL, 7.2mmol）を加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物にメタノール（1mL）を注意深く加え、室温にて1時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、これを食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）にて精製し、無色粉末状の表題化合物（200mg, 62%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  1.23 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 2.64 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 5H), 8.04 (d,  $J$  = 5.7Hz, 1H), 8.15 (s, 1H).

ESI  $m/z$  = 250 (M+Na), 226 (M-H).

#### 【0234】

##### 参考例 5

4-（4-シクロプロピルベンジル）-3-ヒドロキシピリジンの製造

3-[2-（トリメチルシリル）エトキシメトキシ]ピリジン（39.3g, 0.174mol）のテトラヒドロフラン（250ml）溶液に-70℃で1.47mol/L *t*-ブチルリチウム-*n*-ペンタン溶液（154ml, 0.227mol）を40分間かけて滴下した。-70℃で1時間攪拌した後にN,N-ジメチルホルムアミド（40mL, 0.522mol）を30分間かけて加え、-70℃で1.5時間攪拌した。-20℃まで温めた後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）にて精製し、茶色油状の4-ホルミル-3-[2-（トリメチルシリル）エトキシメトキシ]ピリジン（24.5g, 58%）を得た。

#### 【0235】

4-シクロプロピルプロモベンゼン（WO 0268439にしたがって合成；2.5g, 0.0127mol）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液に-70℃で1.58mol/L *n*-ブチルリチウム/*n*-ヘキサン溶液（8.4ml, 0.0133mol）を8分間かけて滴下した。-70℃で1時間攪拌した後に4-ホルミル-3-[2-（トリメチルシリル）エトキシメトキシ]ピリジン（4.2g, 0.0165mol）のテトラヒドロフラン溶液を5分間かけて加え、-70℃で2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで温ため、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）にて精製し、茶色固体の（4-シクロプロピルフェニル）-[3-[2-（トリメチルシリル）エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール（2.5g, 53%）を得た。

#### 【0236】

次に、（4-シクロプロピルフェニル）-[3-[2-（トリメチルシリル）エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール（2.4g, 6.46mmol）のクロロホルム（34mL）溶液にDess-Martin Periodine（3.0g, 7.10mmol）を加え、室温にて1.5時間攪拌した。さらに、Dess-Martin Periodine（0.3g, 0.710mmol）を加え、1.5時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）にて精製し、4-（4-シクロプロピルベンゾイル）-[3-[2-（トリメチルシリル）エトキシメトキシ]ピリジン（2.25g, 94%）を得た。

。次に、4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]]ピリジン (2.25g, 6.06mmol) のテトラヒドロフラン溶液(56mL)に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (3.46g, 18.2mmol) を加え、65℃で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色油状の 4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヒドロキシピリジン (1.97g) を得た。続いてテトラヒドロフラン (20mL) 中の 4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヒドロキシピリジン (1.97g) に トリエチルアミン (1.69mL, 12.1mmol) と メチルクロロホルメート (859mg, 9.09mmol) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して茶色油状の 4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-メトキシカルボニルオキシピリジン (2.22g) を得た。次に、4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-メトキシカルボニルオキシピリジン (2.22g) のテトラヒドロフラン (40mL)-水 (20mL) 溶液に氷冷下にて NaBH<sub>4</sub> (1.38g, 36.4mmol) を加え、室温にて 36 時間攪拌した。反応混合物を 1M 塩酸にて pH 8.0 に調整した後に、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=50:50) にて精製し、4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヒドロキシピリジン (270mg) をえた。

ESI m/z = 248 (M+Na).

【0237】

参考例 6

2-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジンの製造

2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (15g, 0.0862mol) のクロロホルム (260mL) 溶液に、0℃下にてエチルジイソプロピルアミン (18mL, 0.103mol) と 2-(トリエチルシリル)エトキシメチルクロリド (16.7mL, 0.0948mol) を加えた。その混合物を室温で 2 時間攪拌した後に、水 (50mL) を加え、析出した不溶物をろ過した。ろ液の有機層を分離後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) にて精製し、淡黄色油状の 2-(4-エチルベンジル)-3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (20.3g, 77%) を得た。

【0238】

次に、2-(4-エチルベンジル)-3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (2.0g, 6.57mmol) の THF (22mL) 溶液に -78℃にて 1.47M tert-ブチルリチウムの n-ペンタン溶液 (9.6mL, 14.1mmol) をゆっくり滴下した。20 分後、反応混合物に 4-エチルベンズアルデヒド (1.0g, 7.45mmol) の THF (5mL) 溶液を滴下した。-78℃にて 10 分攪拌した後に、室温まで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) にて精製し、4-エチルフェニル-[3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]]ピリジン-2-イルメタノール (0.89g, 38%) を得た。

【0239】

4-エチルフェニル-[3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]]ピリジン-2-イルメタノール (2.35g, 6.54mmol) の THF-水 (25:1; 60mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (2.8g, 16.4mmol) を加え、室温で 20 時間、つづいて 40℃で 4 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100mL) を加え、酢酸酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、4-エチルフェニル-3-ヒドロキシピリジン-2-イルメタノール (0.62g) を得た。

【0240】

4-エチルフェニル-3-ヒドロキシピリジン-2-イルメタノール(0.60g, 2.62mmol)、20%水酸化パラジウム/炭素(300mg)と酢酸(8mL)の混合物を水素雰囲気下にて76時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し2-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジン(0.46g, 82%)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 3H), 2.59 (q,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 4.19 (s, 2H), 7.04-7.26 (m, 6H), 8.09 (m, 1H).

ESI  $m/z=252(\text{M}+\text{Na})$ .

#### 【0241】

##### 参考例7

#### 3-(4-エチルベンジル)-4-ヒドロキシピリジンの製造

1.58M *n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液(30.1mL, 0.0476mol)とTHF(125mL)の混合物に-20℃にて、ジイソプロピルアミン(6.67mL, 0.0476mol)のTHF(25mL)溶液を滴下し25分間攪拌した。-78℃に冷却した後に、反応液に4-クロロピリジン(5.4g, 0.0476mol)のTHF(25mL)溶液を滴下した。15分後、4-エチルベンズアルデヒド(6.4g, 0.0477mol)のTHF(25mL)溶液を滴下し、30分間攪拌した。室温まで温めた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、(4-クロロピリジン-3-イル)-(4-エチルフェニル)メタノール(8.4g, 71%)を淡黄色結晶として得た。

#### 【0242】

次に、(4-クロロピリジン-3-イル)-(4-エチルフェニル)メタノール(3.2g, 0.0129mol)のクロロホルム(45mL)溶液に、Dess-Martin periodine(6.5g, 0.0154mol)を氷冷下にて加え、反応混合物を室温にて5時間攪拌した。析出した不溶物をろ過し、そのろ液を1M NaOH(40mL)、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をNH型シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、4-クロロ-3-(4-エチルベンゾイル)ピリジン(3.4g)を黄色油状物質として得た。4-クロロ-3-(4-エチルベンゾイル)ピリジン(3.4g)と3M HCl(35mL)と30% $\text{H}_2\text{O}_2$ 2滴の混合物を6.5時間加熱還流した。室温まで冷却した後に、反応液を $\text{Na}_2\text{CO}_3$ にて中和した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄して淡黄色結晶の3-(4-エチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピリジン(2.9g, 2工程92%)を得た。

ESI  $m/z=250(\text{M}+\text{Na})$ .

#### 【0243】

次に、3-(4-エチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピリジン(2.69g, 0.0118mol)、20%水酸化パラジウム/炭素(530mg)とメタノール(60mL)の混合物を水素雰囲気下にて18時間攪拌した。20%水酸化パラジウム/炭素(300mg)追加し、6時間攪拌した後、さらに20%水酸化パラジウム/炭素(340mg)追加して15時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し3-(4-エチルベンジル)-4-ヒドロキシピリジン(2.09g, 83%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 3H), 2.59 (q,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.05 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (m, 1H).

#### 【0244】

##### 参考例8

#### 3-(4-エチルベンジル)-1H-ピラジン-2-オンの製造

1.58M *n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液(19.0mL, 0.0300mol)とTHF(50mL)の混合物に-78℃にて、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(4.2g, 0.0300mol)を加え、0℃に昇温し20分間攪拌した。再度、反応混合物を-78℃に冷やした後に、2-クロロピラジン(2.5g, 0.0218mol)のTHF(5mL)溶液を滴下し、-78℃にて1時間攪拌した。反応混合物

に 4-エチルベンズアルデヒド (3.3g, 0.0246mol) の THF (5mL) 溶液を滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸 (10mL) とエタノール (5mL) を加えた。室温まで温めた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、混合物を酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:2) にて精製し、2-クロロピラジニン-3-イル-4-エチルフェニルメタノール (3.1g, 57%) を茶色油状として得た。

#### 【0245】

次に、2-クロロピラジニン-3-イル-4-エチルフェニルメタノール (3.1g, 0.0125mol) のトルエン (24mL) 溶液に、KOH (2.8g, 0.050mol)、 $K_2CO_3$  (1.7g, 0.0125mol)、ベンジルアルコール (1.89g, 0.0175mol) およびトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン (0.40g, 0.00125mol) を加え、120℃にて 2 時間攪拌した。室温まで冷やした後に、水を反応液に注ぎ、混合物を酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 87:13) にて精製し、2-ベンジルオキシ-3-(4-エチルベンジル)ピラジン (420mg, 11%) を黄色油状として得た。

#### 【0246】

次に、2-ベンジルオキシ-3-(4-エチルベンジル)ピラジン (420mg, 1.38mmol)、10%パラジウム炭素 (40mg) とエタノール (5mL) の混合物を水素雰囲気下にて 18 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) にて精製し 3-(4-エチルベンジル)-1H-ピラジン-2-オン (120mg, 40%) を黄色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 1H).

#### 【0247】

##### 参考例 9

5-(エチルベンジル)-2,6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オンの製造

アセトアミジン塩酸 (2.86g, 0.030mol) のメタノール (86mL) 溶液に、0℃にて 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (6.48mL, 0.030mol) を加え 10 分間攪拌した。析出した結晶をセライトを通してろ過し、得られたろ液に 2-(4-エチルベンジル)アセト酢酸メチル (5.0g, 0.020mol) のメタノール (10mL) 溶液を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣に水を加え、混合物を酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶を酢酸エチルで懸濁し、ろ過して無色粉末状の表題化合物 (1.49g, 31%) を得た。

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO):  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (q,  $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.06 (s, 4H).

#### 【0248】

##### 参考例 10

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノースの製造

1,2,3,4,6-ペンター-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (34.0g, 0.0837mol) の N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、メチルヒドラジン (6.70mL, 0.125mol)、酢酸 (7.2mL, 0.125mol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (25mL) の混合物を氷冷下加えた。反応液を室温にて 2.5 時間攪拌した後に、反応液に 0.5M HCl (300 mL) を氷冷下にて加え、これを酢酸エチル (250mL) で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 (200mL)、飽和  $NaHCO_3$  水 (100mL)、水 (100mL)、飽和食塩水 (100mL) の順で洗浄し、 $MgSO_4$ 、活性炭 1g を加えた。不溶物をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテル (70mL) から結晶化し、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (26.9g, 88%) を無色結晶として得た。

## 【実施例】

## 【0249】

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

## 【0250】

## 実施例 1

4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(937mg, 2.6mmol)、1, 2-ジヒドロ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(2.78g, 12.9mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.35g, 5.1mmol)のテトラヒドロフラン(14mL)溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、5.1mmol)を室温で滴下した。室温にて4時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~35:65)にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物(292mg, 20%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.28-3.37 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 5.0 and 12.0Hz, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 8.9 and 9.3Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 9.3 and 10.1Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 8.6 and 8.9Hz, 1H), 5.81 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H).

ESI m/z=561(M-H).

## 【0251】

## 実施例 2

1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(629mg, 1.73mmol)、1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール(960mg, 3.45mmol)、トリフェニルホスフィン(601mg, 2.29mmol)及びテトラヒドロフラン(7.9mL)の混合物に、0℃下で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、2.04mL, 3.45mmol)をゆっくり滴下した。室温で2時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物(647mg, 60%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) 2.06 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.14 (dd, J = 4.2 and 11.9Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4 and 11.9Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 9.4, 7.9Hz, 1H), 5.39 (t, J = 9.4Hz, 1H), 5.50 (t, J = 7.9Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.80-6.89 (m, 3H).

ESI m/z = 647 (M+Na).

mp 118.0-122.0℃.

## 【0252】

## 実施例 3

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(1.5g, 4.12mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジン(2.63g, 12.3mmol)、トリフェニルホスフィン(2.16g, 8.24mmol)及びトルエン(15mL)の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、4.16g)をゆっくり滴下した。室温で21時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:90) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=50:50~40:60~30:70) にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (477mg, 21%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.22 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.15 (dd, J = 3.6 and 12.0Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 5.5 and 12.0Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 8.9 and 9.4Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 9.4Hz, 10.4Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 8.7 and 8.9Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.2Hz, 2H), 8.22 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H).

ESI m/z = 582 (M+Na).

【0253】

#### 実施例 4

4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (200mg, 0.55mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1'H-ピラゾール (425mg, 1.36mmol) 及びトリフェニルホスフィン (288mg, 1.10mmol) のトルエン (5mL) 懸濁液にジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、478mg, 1.10mmol) を氷冷下滴下した。室温にて13時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの粗生成物 (58mg) を得た。4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの粗生成物 (50mg) のメタノール (2mL) 溶液に室温でナトリウムメトキシド (18mg, 0.3mmol) を加えた。室温で14時間攪拌した後に溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1~25:1~20:1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (11mg, 5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.7Hz, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (q, 7.6Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.6Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H).

ESI m/z=435 (M-H).

mp 54.0-58.5°C.

【0254】

#### 実施例 5

4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (237mg, 0.650mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール (WO236602にしたがって合成; 84mg, 0.269mmol) 及びトリフェニルホスフィン (170mg, 0.650mmol) のトルエン (2.3mL) 懸濁液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、33mg, 0.650mmol) を氷冷下滴下した。室温にて15時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=70:30) にて精製し、4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド (67mg, 38%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (t, J = 7.7Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.5Hz, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.7Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.71 (brd, J = 0.93Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 4.0, 11.8Hz, 1H), 4.28 (dd

, J = 5.3, 11.8Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 8.3, 9.3Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.3, 9.9Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.3Hz, 1H), 5.85 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.08 (s, 4H).

ESI m/z = 681(M+Na).

【0255】

#### 実施例 6

3'-(4'-エチルベンジル)-1'H-ピラジン-2'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(408mg, 1.12mmol)、3-(4-エチルベンジル)-1H-ピラジン-2-オン(120mg, 0.560mmol)及びトリフェニルホスフィン(195mg, 0.743mmol)のトルエン(2.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.662mL, 1.12mmol)を0℃で滴下した。室温にて2時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し、無色油状の表題化合物(200mg, 64%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.60 (q, J = 7.5Hz, 2H), 3.38 (m, 1H), 4.02-4.38 (m, 3H), 4.30 (dd, J = 5.3, 12.0Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 8.5, 9.3Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 9.3, 10.1Hz, 1H), 5.64 (t, J = 8.5Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.7Hz, 2H), 8.18 (d, J = 2.7Hz, 1H).

ESI m/z = 583(M+Na).

【0256】

#### 実施例 7

5'-(エチルベンジル)-2', 6'-ジメチル-3'H-ピリミジン-4-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(677mg, 1.86mmol)、5-(エチルベンジル)-2,6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン(300mg, 1.23mmol)及びトリフェニルホスフィン(324mg, 1.24mmol)のテトラヒドロフラン(4.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.1mL, 1.86mmol)を0℃で滴下した。室温にて14時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製し、淡黄色油状の表題化合物(180mg, 25%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.82 (d, J = 15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 11.8Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 8.4, 9.2Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 9.2, 9.9Hz, 1H), 5.51 (t, J = 8.4Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H).

ESI m/z = 611(M+Na).

【0257】

#### 実施例 8

ベンゾチアゾール-2'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(400mg, 1.10mmol)、2-ヒドロキシベンゾチアゾール(322mg, 2.20mmol)及びトリフェニルホスフィン(383mg, 1.46mmol)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.3mL, 2.20mmol)を0℃で滴下した。室温にて14時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し、無色油状の表題化合物(460mg, 84%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.99 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

), 3.49 (ddd,  $J = 3.1, 6.4, 10.6\text{Hz}$  1H), 4.20 (dd,  $J = 3.1, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.37 (dd,  $J = 6.4, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (dd,  $J = 9.6, 10.6\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (t,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (dd,  $J = 9.6, 10.6\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (d,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H).

ESI  $m/z = 520(M+Na)$ .

#### 【0258】

##### 実施例 9

キノリン-2'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(400mg, 1.10mmol)、2-ヒドロキシキノリン(319mg, 2.20mmol)及びトリフェニルホスフィン(383mg, 1.46mmol)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.3mL, 2.20mmol)を0℃で滴下した。室温にて14時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し、淡黄色油状の表題化合物(190mg, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.00 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.45 (ddd,  $J = 4.0, 5.4, 9.9\text{Hz}$  1H), 4.20 (dd,  $J = 4.0, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.34 (dd,  $J = 5.4, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (dd,  $J = 8.4, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (dd,  $J = 9.3, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H).

ESI  $m/z = 514(M+Na)$ .

#### 【0259】

##### 実施例 10

2'-メトキシカルボニルベンゾ[b]チオフェン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(400mg, 1.10mmol)、メチル 3-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(458mg, 2.20mmol)及びトリフェニルホスフィン(383mg, 1.46mmol)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.3mL, 2.20mmol)を0℃で滴下した。室温にて14時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物(390mg, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.21 (dd,  $J = 8.5, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (dd,  $J = 9.4, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.72 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.41-7.54 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 1H).

ESI  $m/z = 577(M+Na)$ .

#### 【0260】

##### 実施例 11

1'-フェニル-1'H-1',2',4'-トリアゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(677mg, 1.86mmol)、3-ヒドロキシ-1-フェニル-1'H-1,2,4-トリアゾール(200mg, 1.24mmol) (BioNet社から購入)、及びトリフェニルホスフィン(324mg, 1.24mmol)のテトラヒドロフラン(4.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.1mL, 1.86mmol)を0℃で滴下した。室温にて2時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40-50:50)にて精製し、無色油状の表題化合物(240mg, 38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.37 (ddd,  $J = 4.4, 5.3, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (dd,  $J = 4.4, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (dd



,  $J = 5.3, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (dd,  $J = 8.4, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (t,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (dd,  $J = 7.9, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.28 (s, 1H).

ESI  $m/z = 530 (M+Na)$ .

【0261】

実施例 12

1', 3'-ベンゾオキサチオール-2'-オン-6'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (400mg, 1.10mmol)、6-ヒドロキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン (370mg, 2.20mmol) 及びトリフェニルホスフィン (383mg, 1.46mmol) のテトラヒドロフラン (2.0mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、1.3mL, 2.20mmol) を 0°C で滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30) にて精製し、無色油状の表題化合物 (450mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 4.17 (dd,  $J = 3.7, 11.9\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (dd,  $J = 5.4, 11.9\text{Hz}$ , 1H), 5.17 (dd,  $J = 9.0, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.24 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (dd,  $J = 9.5, 10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J = 8.5, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (dd,  $J = 2.3, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H).

ESI  $m/z = 537 (M+Na)$ .

【0262】

実施例 13

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (556mg, 0.890mmol) とメタノール (6 mL) の混合物に 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.096mL) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 5:1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (261mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 2.06 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.56 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd,  $J = 3.9$  and  $11.5\text{Hz}$ , 1H), 5.41 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.87-6.97 (m, 3H).

ESI  $m/z = 437 (M+Na)$ .

mp 145.0-147.0°C.

【0263】

実施例 14

1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

テトラヒドロフラン (5.0mL) 中の 4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (150mg, 0.376mmol) 懸濁液に、無水酢酸 (0.05mL) と酢酸 (0.05mL) を加え 72 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 10:1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (89mg, 54%) を得た。

ESI  $m/z = 463 (M+Na)$ .

mp 184.0-194.0°C (decomp.).

【0264】

実施例 15

1'-エトキシカルボニル-4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-ピラゾール-3'-イル 6-O-エトキシカルボニル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル

5-チオ-β-D-グルコピラノシド(59mg, 0.149mmol)とコリジン(1.0mL)の混合物にクロロ炭酸エチル(49mg, 0.449mmol)を加え室温で16時間撹拌した。反応液を10%クエン酸で中和した後に酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(32mg, 40%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 1.26 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.41 (t, J = 6.7Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.11 (ddd, J = 3.7, 6.7 and 9.8Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 8.6 and 9.2Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.2 and 9.8Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.7Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 6.7 and 11.6Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 3H), 5.78 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.09 (m, 2H).

ESI m/z = 563(M+Na).

【0265】

実施例16

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(438mg, 0.78mmol)及びメタノール(5mL)の混合物にナトリウムメトキシド(8mg, 0.15mmol)を室温に加え23時間撹拌した。少量のドライアイスを加えて反応液を中和した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(230mg, 82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 9.2 and 10.0Hz, 1H), 3.76-4.10 (m, 5H), 5.32 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.07 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 4H), 8.08 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

ESI m/z = 414(M+Na).

mp 184.0-187.0°C.

【0266】

実施例17

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造No2

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(481mg, 1.32mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジニウムボラン(200mg, 0.881mmol)及びトリフェニルホスフィン(230mg, 0.877mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.781mL, 1.32mmol)を0°Cで滴下した。室温にて2.5時間撹拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、無色油状の4-(4-エチルベンジル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシルオキシ)ピリジニウムボランの粗精製物(440mg)を得た。この粗精製物にトリエチルアミン:メタノール:水(2:1:1, 3mL)を加え、混合物を室温にて24時間撹拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣に、精製することなく、メタノール(1.8mL)と2M HCl(1.8mL)を加え室温にて30分撹拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルム(5mLx4)にて抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=7:1)にて精製し、表題化合物(30mg, 9%)を得た。

【0267】

## 実施例 18

3'-(4'-エチルベンジル)-1'H-ピラジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

3'-(4'-エチルベンジル)-1'H-ピラジン-2'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(180mg, 0.321mmol)とメタノール(3 mL)の混合物に1M ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(0.032mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をドライアイスを加え中和し、析出した沈殿物をろ過し、無色粉末状の表題化合物(44mg)を得た。さらにろ液濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(50mg, total75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 3.87 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.7 and 11.3Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.08 (m, J<sub>AB</sub> = 7.9Hz, 2H), 7.19 (m, J<sub>AB</sub> = 7.9Hz, 2H), 8.05-8.08 (m, 2H).

ESI m/z = 415 (M+Na)

mp 181.0-183.5°C

【0268】

## 実施例 19

5'-(エチルベンジル)-2',6'-ジメチル-3'H-ピリミジン-4-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

5'-(エチルベンジル)-2',6'-ジメチル-3'H-ピリミジン-4-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(160mg, 0.271mmol)とメタノール(3mL)の混合物に1M ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(0.027mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をドライアイスを加え中和し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(62mg, 54%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.4 and 11.5Hz, 1H), 3.80 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.9 and 11.5Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 4H).

ESI m/z = 443 (M+Na)

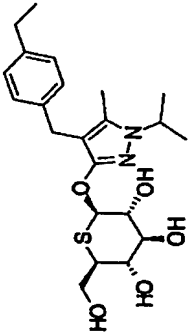
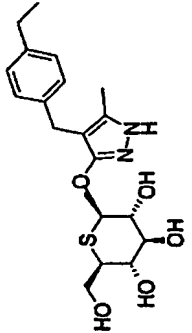
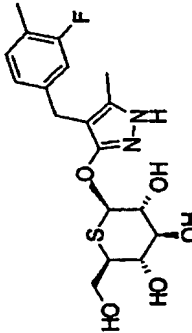
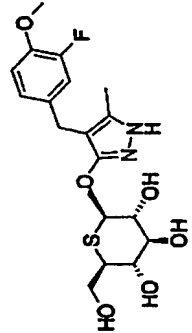
mp 143.6-147.5°C

【0269】

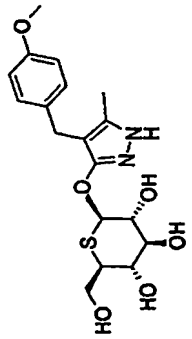
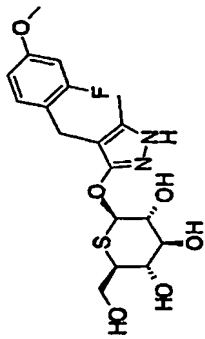
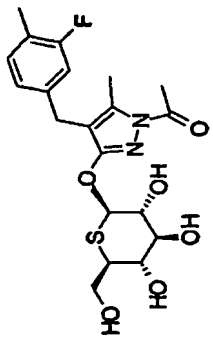
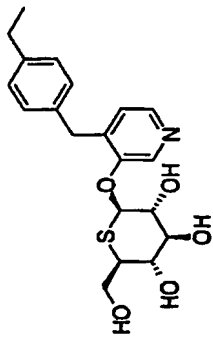
相当する出発原料と反応物を用い、上記実施例と同様な操作を行なうことにより、下記表に示す本発明化合物を得た。上記実施例で得た本発明化合物を合わせ表1に示した。

【0270】

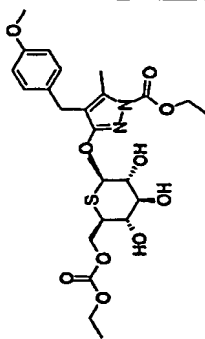
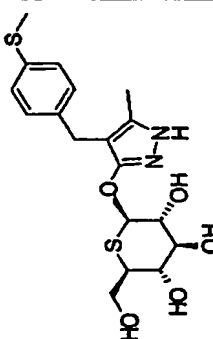
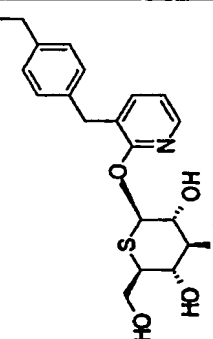
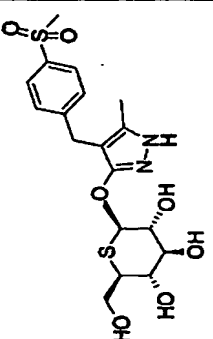
【表 1】

化合物 番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR, MS, mp
化合物 1		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.7Hz, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (q, 7.6Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.6Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H). ESI m/z=435 (M-H) mp 54.0-58.5°C.
化合物 2		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J = 7.8Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.8Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.65 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 4.0, 11.5Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 4H). ESI m/z=393 (M-H) mp 158.0-160.0°C
化合物 3		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.74 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 5.9, 11.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 3.7, 11.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.93 Hz, 1H). ESI m/z=421 (M+Na) mp 159.0-162.0°C
化合物 4		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 3.9, 11.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.97 (m, 3H). ESI m/z=437 (M+Na) mp 145.0-147.0°C

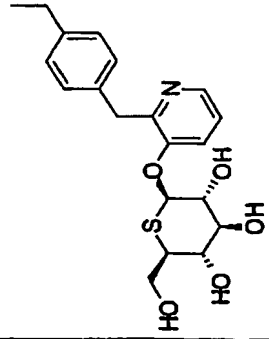
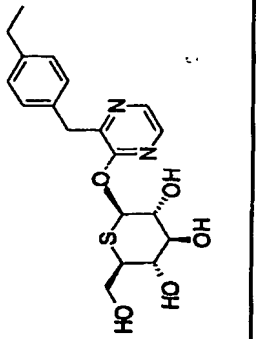
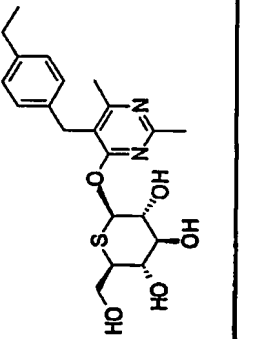
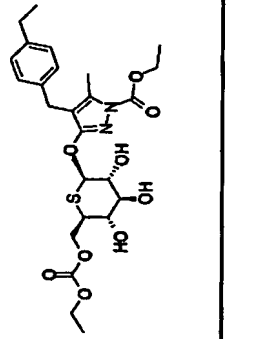
【0271】

化合物 5		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.05 (s, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.55 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 3.7, 11.5 Hz, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 6.79 (m, <i>J</i> <sub>AB</sub> = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (m, <i>J</i> <sub>AB</sub> = 8.8 Hz, 2H). ESI m/z=419 (M+Na) mp 145.0-147.0°C
化合物 6		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.07 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.56 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.71-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 3.8, 11.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 6.58-6.64 (m, 2H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.4, 9.2 Hz, 1H). ESI m/z=437 (M+Na) mp 129.0-132.0°C
化合物 7		ESI m/z = 463 (M+Na) mp 184.0-194.0°C
化合物 8		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.20 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 2.60 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 9.2 and 10.0 Hz, 1H), 3.76-4.10 (m, 5H), 5.32 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 4H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). ESI m/z = 414 (M+Na) mp 184.0-187.0°C

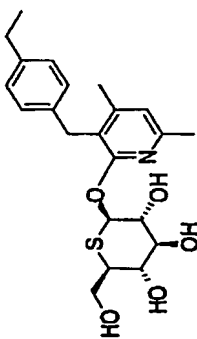
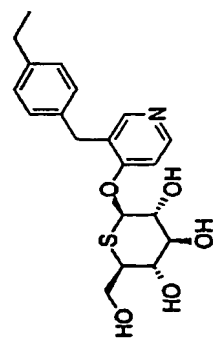
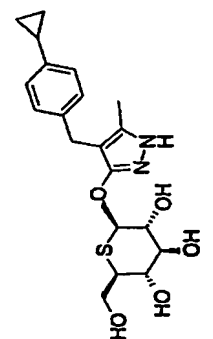
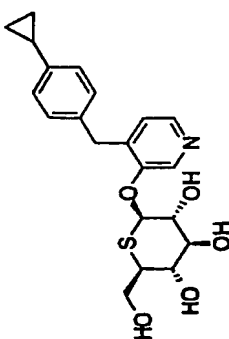
【0272】

化合物 9		ESI m/z = 563 (M+Na) mp 106.0-110.0°C
化合物 10		ESI m/z = 435 (M+Na) mp 135.0-137.5°C
化合物 11		ESI m/z = 414 (M+Na) mp 147.0-149.0°C
化合物 12		ESI m/z = (M+Na) mp 149.0-150.0°C

【0273】

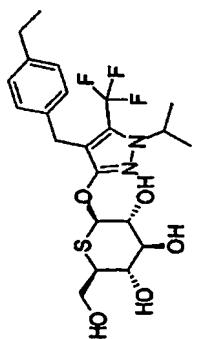
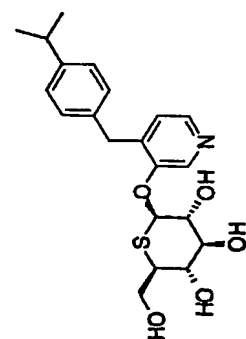
化合物 13	 <p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.17 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.56 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.95 (ddd, J = 3.6, 6.2 and 10.1Hz 1H), 3.58 (dd, J = 9.1 and 10.1Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.7Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.6 and 11.3Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.2 and 5.0Hz, 1H). ESI m/z = 414 (M+Na) mp 219.0–222.0°C</p>
化合物 14	 <p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 3.87 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.7 and 11.3Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.08 (m, J<sub>AB</sub> = 7.9Hz, 2H), 7.19 (m, J<sub>AB</sub> = 7.9Hz, 2H), 8.05–8.08 (m, 2H). ESI m/z = 415 (M+Na) mp 181.0–183.5°C</p>
化合物 15	 <p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.4 and 11.5Hz, 1H), 3.80 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.9 and 11.5Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.04–7.10 (m, 4H). ESI m/z = 443 (M+Na) mp 143.0–147.5°C</p>
化合物 16	 <p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.2Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.51–3.88 (m, 4H), 4.15 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.28–4.52 (m, 4H), 5.78 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.08 (s, 4H). ESI m/z = 561 (M+Na) mp 79.0–80.0°C</p>

【0274】

化合物 17		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.17 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.56 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.5 and 11.6Hz, 1H), 3.74-3.88 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 3.9 and 11.6Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (s, 4H). ESI m/z = 442 (M+Na) mp 155.0-157.0°C
化合物 18		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.24 (t, J = 9.0Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.70-3.84 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 5.00 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 4H), 7.57 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.5 and 7.6Hz, 1H). ESI m/z = 414 (M+Na)
化合物 19		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 0.60 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.60-3.81 (m, 4H), 3.88 (dd, J = 3.9, 11.5Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H). ESI m/z=429 (M-H) mp 157.0-158.0°C
化合物 20		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 0.63 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.77-3.94 (m, 3H), 3.97 (d, J = 15.0Hz, 1H), 4.03 (d, J = 15.0Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.99 (m, J <sub>AB</sub> = 8.2Hz, 2H), 7.06 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.11 (m, J <sub>AB</sub> = 8.2Hz, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.52 (s, 1H). ESI m/z=426 (M+Na) mp 155.0-159.0°C



【0275】

	
<p>化合物 21</p>	<p>化合物 22</p>

ESI m/z=513 (M+Na)  
mp 44.0-45.0°C

ESI m/z=428 (M+Na)  
mp 78.0-81.5°C

## 【0276】

## 試験例

文献 (Aanal. Biochem., 第201巻, 301項, 1984年) 記載の方法に準じて調製したラット腎刷子縁膜小胞 (brush border membrane vehicle: BBMV) の懸濁液 (蛋白濃度4mg/mL) 50  $\mu$ Lを37℃、2分ブレインキュベーションした後、これに、DMSOに溶解した披験化合物 (DMSO終濃度1%) 及び100mM Mannitol、100mM NaSCN又はKSCN、10mM HEPES/Tris pH 7.4、D-グルコース (終濃度0.1mM)、D-[6-<sup>3</sup>H]グルコース (Amersham) 1  $\mu$ Ciを混合した反応液150  $\mu$ Lを加えた。37℃で5秒間反応を行った後、反応混合物に氷冷した1mLの反応停止液 (150mM NaCl、10mM HEPES/Tris pH7.4、0.3mMフロリジン)を加えて反応を停止させた後、直ちにpore size0.45  $\mu$ mのメンブレンフィルター (HAWP02500、Millipore)を用いて、急速濾過を行い、BBMVを分離した。そのメンブレンフィルターを氷冷した反応停止液4.5mLで3回洗浄し、十分に乾燥してから液体シンチレーションカウンター (Beckman)を用いて放射活性の測定を行いメンブレンフィルター上のBBMVに取り込まれたグルコース量を定量した。

## 【0277】

化合物無添加時のグルコース取り込み量を100%とし、化合物を添加した時のグルコース取り込み量が50%阻害される化合物濃度 (IC<sub>50</sub>値)を算出した。

その結果を表2に示した。

## 【0278】

【表2】

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物1	0.49
化合物2	0.31
化合物3	0.18
化合物4	0.26
化合物5	0.56
化合物6	0.52
化合物8	0.14

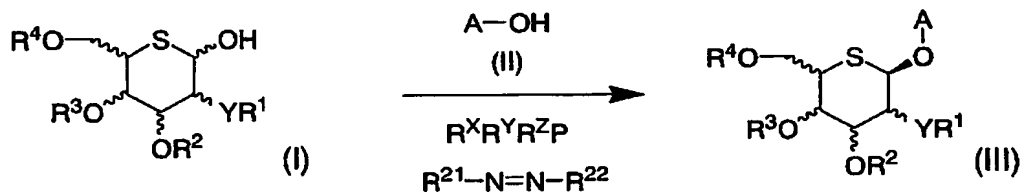
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 選択的なヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノース化合物を製造する方法及び該化合物を提供することを目的とする。本発明化合物は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示すので特に糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬として有用である。

【解決手段】 本発明は、下記スキームにより、式 (I) の5-チオ-D-アルドヘキソピラノース化合物 と式 (II) のヘテロアリールアルコールとを、 $PR^X R^Y R^Z$ で示されるホスフィン類及び $R^{21}-N=N-R^{22}$ で示されるアゾ試薬の存在下で反応させることによって式 (III) のヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド化合物を製造する方法及びヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラノシド化合物を提供する。

## 【化1あ】



【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 4 0 4 9 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 8 1 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

氏 名

大正製薬株式会社